Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Tierexperimentelle Untersuchungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels nach gewichtsreduzierenden Operationen am Magen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARTIN KLEK
aus Ebingen

1984

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Tierexperimentelle Untersuchungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels nach gewichtsreduzierenden Operationen am Magen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARTIN KLEK
aus Ebingen

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Breucha
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. H. Müller

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitende Problemdarstellung

1.1 Übergewicht - Definitionen und Verbreitung 1

1.2 Entstehung von Übergewicht 5

1.3 Auswirkungen der Fettleibigkeit 7

1.4 Medizinische Möglichkeiten der Gewichtsreduktion 9

1.5 Chirurgische Therapie der extremen Fettsucht 10

1.5.1 Gewichtsverlust durch allgemeine Malabsorption 12

1.5.2 Verkleinerung des Aufnahmereservoirs 13

1.5.3 Gewichtsreduktion durch gezielte Malabsorption 15

1.6 Bekannte Nebenwirkungen und Folgezustände gastrointestinaler Operationen zur Gewichtsreduktion

1.6.1 Komplikationen beim jejunoilealen Bypass 17

1.6.2 Angaben zum gastrojejunalen Bypass nach MASON

1.6.2.1 Das Billroth II-Verfahren mit seinen Auswirkungen als Ableitungsvorlage für den gastrojejunalen Bypass 20

1.6.2.2 Komplikationen bei gastrojejunalem Bypass 25

1.6.3 Die Gastroplastik als weniger eingreifende Methode 27

1.7 Indikationen und Kontraindikationen zu gewichtsreduzierenden Operationen 30

1.8 Die Frage des Einflusses von gewichtsreduzierenden Operationen am Magen auf den Kohlenhydrat - Stoffwechsel 31

1.9 Überprüfungsgrundlagen für Operationseinflüsse auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel

1.9.1 Glucosetoleranztest

1.9.1.1 Testprinzip 33

1.9.1.2 Aussagekraft des Tests und Anwendung bei der Klassifikation des Diabetes mellitus 33

1.9.2 Insulin als Regulator

1.9.2.1 Biosynthese und Sekretion 36

1.9.2.2 Insulinwirkung 37

1.9.3 C-Peptid als Indikator der B-Zell - Funktion 38

1.9.4 Der Metabolismus von Insulin und C-Peptid 39

1.9.5 Einwirkungen gastrointestinaler Hormone auf den KH-Stoffwechsel

1.9.5.1 Motilin, Sekretin, PCCK, VIP, Enteroglucagon 42

1.9.5.2 Gastric inhibitory polypeptide (GIP) 42

1.10 Zusammenhang zwischen KH- und Fettstoffwechsel 45

2. Untersuchungsgut und Methodik

2.1 Versuchstiere und -einteilung 48

2.2 Operationsmethoden 49

2.2.1 Gastrojejunaler Bypass 49

2.2.2 Gastroplastik 50

2.3 Postoperative Stoffwechseluntersuchungen 52

2.3.1 Oraler Glucose-Belastungstest 52

2.3.2 Blutanalysen 52

2.4 Statistische Auswertung 55

3. Ergebnisse

3.1 Blutzuckerkonzentration 56

3.2 Insulinkonzentration im Serum 61

3.3 C-Peptid-Konzentration 65

3.4 Freie Fettsäuren und freies Glycerin 70

3.5 Stoffwechseluntersuchungen an den später operierten Tieren der vorherigen Kontrollgruppe 76

4. Diskussion

4.1 Der Kohlenhydrat-Stoffwechsel bei den nicht operierten Tieren: Konzentrationsverläufe und Wechselwirkungen 81

4.2 Der Einfluß des GB auf den KH-Stoffwechsel 87

4.3 Einflüsse der Gastroplastik auf den KH-Stoffwechsel 100

4.4 KH- und Fettstoffwechsel: gegenseitige Beeinflussung 105

5. Zusammenfassung 110

Literaturverzeichnis 112

Lebenslauf

1. Einleitende Problemdarstellung

1.1 Übergewicht - Definitionen und Verbreitung

Schon seit langem bringt Übergewicht für betroffene Personen und behandelnde Ärzte eine Reihe von Problemen mit sich. Angesichts der steigenden Häufigkeit der Fettsucht rücken zunehmend Fragen ihrer Therapie in den Mittelpunkt des allgemeinen Interesses.
Den Menschen in den hochzivilisierten Industrieländern bietet sich ein unermeßliches Angebot an Nahrungsmitteln. In den letzten Jahrzehnten nahm das Ausmaß an körperlicher Arbeitsleistung und damit auch der Energieverbrauch des einzelnen drastisch ab. Dennoch blieb die Gesamtenergiezufuhr mit Ausnahme der Kriegsjahre weitgehend konstant (120). Die Zufuhr übersteigt also den Energieverbrauch. Das hat eine Vergrößerung des Energiedepots zur Folge. In der Regel kommt es zu einer Gewichtszunahme durch Vermehrung des Fettgewebes. Zustände der übermäßigen Speicherung von Triglyceriden im Fettgewebe werden synonym als Übergewicht, Fettsucht, Fettleibigkeit, Adipositas oder Obesitas bezeichnet (53, 186). Demgegenüber bedingen nur selten die Retention von Wasser (Ödeme, Aszites), Geschwülste oder eine Vermehrung von Knochen- und Muskelmasse einen Anstieg des Körpergewichts auf bis zu 20 % über das Normalgewicht hinaus (97, 109).
Zur Quantifizierung des Übergewichts gibt es verschiedene statistisch ermittelte Norm- und Grenzwerte, die teilweise heute jedoch nicht mehr überall voll anerkannt werden.

Die amerikanische Lebensversicherungsgesellschaft "Metropolitan Life Insurance Company" stellte 1959 Werte als Ideal- oder Optimalgewicht dar, die sie aus den Körpergewichten ihrer Versicherten (Erwachsene über 25 Jahre) ermittelt hatte. Dieses "ideale" Körpergewicht soll die höchste Lebenserwartung versprechen. Man muß diese tabellarischen Angaben jedoch kritisch betrachten. Ihnen liegt eine ausgewählte Gruppe von Versicherungsnehmern aus gemischtrassiger Bevölkerung zugrunde. Deshalb ist anzuzweifeln, ob diese Gewichtsangaben zum Beispiel auch für Deutschland Bedeutung haben können (1, 109, 120, 186).

Als Normalgewicht (Sollgewicht) bezeichnet man allgemein das mittlere Körpergewicht einer Bevölkerungsgruppe, bezogen auf Lebensalter, Geschlecht und Körpergröße. Vereinfacht läßt sich dieses nach der Formel von BROCA berechnen:

Normalgewicht in kg = Körperlänge in cm minus 100.

Unabhängig vom Körperbautyp liegt das BROCA-Gewicht für Männer etwa 10 %, für Frauen 15 % über dem sog. Idealgewicht (siehe oben).

Es gibt noch eine Reihe anderer Formeln zur Berechnung des "normalen" Körpergewichts, die zum Teil versuchen, den Körperbautyp und andere Faktoren in die Berechnung mit einzubeziehen, z.B. Formeln nach BERNHARD (120), DITSCHUNEIT (53) oder DEVINE (80).

Soll der Beurteilung des Übergewichts nicht nur das Körpergewicht, sondern auch der tatsächliche Fettgehalt zugrundegelegt werden, so entstehen methodische Schwierigkeiten. Die Bestimmung des Fettgehalts ist über die Ermittlung des spezifischen Gewichts mittels des natürlichen Isotops ^{40}K möglich. Man kann daraus die sogenannte "Lean body mass", das Nichtfettgewebe des Menschen erfassen (97, 109).

Da das Körperfett zu etwa 50 % subkutan gelegen ist, eignet sich auch die Messung der Hautfaltendicke an verschiedenen Körperstellen zur Bestimmung des Fettsuchtgrades (1, 97, 109, 213). Gute Ergebnisse liefert die Berechnung des relativen Gewichts (tatsächlich beobachtetes Gewicht x 100 / Idealgewicht) und des Indexes ("body mass index"): Gewicht / Größe^p = w/h^p mit p = 2 für Männer und p = 1,5 für Frauen (1, 70, 112).
Viele Autoren betrachten ein Körpergewicht über dem Ideal- oder Normalgewicht als Übergewicht und sprechen dann von Fettsucht, wenn das Idealgewicht um 20 %, das BROCA-Gewicht um 10 % überschritten wird (53, 100, 213). Bei idealem Körpergewicht hat das Fettgewebe nur einen Anteil von 10 - 15 % am Gesamtgewicht. Man spricht also erst dann von Fettsucht, wenn eine Verdoppelung der Fettgewebsmasse vorliegt (53).
Unter schwerer Fettsucht ("severe obesity") verstehen ABRAHAM und JOHNSON eine Hautfaltendicke über der 95. Perzentile von Messungen an einer repräsentativen Stichprobe aus jungen Erwachsenen (1).
Übergewicht von mehr als 100 % des Idealgewichts wird mit den Bezeichnungen extreme, krankhafte oder pathologische Fettsucht ("morbid obesity" in der englischsprachigen Literatur) belegt (111, 112).

Die Verbreitung von Übergewicht ist durch viele Erhebungen ausgewiesen. Entsprechend ihrer Definition berichten ABRAHAM und JOHNSON über schwere Adipositas bei 4,9 % (hochgerechnet 2,8 Mio) der Männer und bei 7,2 % (4,5 Mio) der Frauen in den Vereinigten Staaten (1, 112).
In der Bundesrepublik Deutschland fand sich im Jahre 1947 nur bei 2 % der Bevölkerung Übergewicht (109). HOLTMEIER veröffentlichte aber 1973 eine Auswertung von Daten der LVA Württemberg, woraus hervorgeht, daß bei 10 000 heil-

behandelten Personen 19,5 % der Männer und 38,4 % der Frauen ein Übergewicht von mehr als 20 % des Normalgewichts nach BROCA zeigten. Dieses wiesen unter den 10 000 Versicherten, die Rente beantragten, 23,5 % der Männer und 55,1 % der Frauen auf (100).

In den Jahren 1970 - 1973 führte das Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie des Bundesgesundheitsamtes Berlin in Hessen eine repräsentative Studie an 10 400 Personen im Alter von 35 - 65 Jahren durch. Dabei fand sich das Idealgewicht nach den Tabellen der Metropolitan Life Insurance Company nur bei etwa 10 % der Untersuchten. Übergewicht (mehr als 15 % über dem BROCA-Gewicht) wurde bei 47 % der Männer und 55 % der Frauen festgestellt (49, 109).

Weitere Erhebungen bei BASF 1974, an der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden, in der Schweiz und in Österreich bestätigen recht ausgeprägte regionale und soziale Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Übergewicht, zeigen aber deutlich, daß das Idealgewicht die Ausnahme darstellt. Es kommt nur bei ca. 10 % der Untersuchten vor (49).

Dem Ernährungsbericht 1980 der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. zufolge ist in der Bevölkerung mit einem Anteil von 35 % übergewichtiger (über BROCA-Gewicht) Personen über 14 Jahren zu rechnen; 60 % der Bevölkerung überschreiten das Idealgewicht. Bei einer Untersuchung zufällig ausgewählter 20 - 40 jähriger Heidelberger Einwohner wiesen von den Zwanzigjährigen noch 50 % Idealgewicht auf, von den Vierzigjährigen nur noch 15 % Ideal-, fast 50 % Übergewicht (50).

Schon 10 - 25 % aller Säuglinge sind laut HUTH (1979) überernährt; bei über 70-jährigen Personen findet man selten Fettsucht (109).

1.2 Entstehung von Übergewicht

Zur Pathogenese der Fettsucht wird in der wissenschaftlichen Literatur folgendes diskutiert:

- Kalorische Überernährung
  Verglichen mit den Empfehlungen für die Nährstoffzufuhr ist bei beiden Geschlechtern mit Eintritt in das Erwachsenenalter die Energiezufuhr zu hoch. Sie nimmt auch im höheren Lebensalter trotz verminderten Bedarfs nicht ab. Der Überschuß wird vor allem durch einen zu reichen Verzehr an Nahrungsfett verursacht (49, 50, 100, 109, 210, 219).
- Genetische Faktoren
  Etwa 70 % der Eltern von fettsüchtigen Patienten sind ebenfalls fettsüchtig. Wenn beide Eltern adipös sind, ist bei 80 % der Kinder mit Fettleibigkeit zu rechnen, ebenso bei 40 % der Kinder, sofern ein Elternteil übergewichtig ist. Nur in 10 % der Nachkommen normalgewichtiger Eltern wurde Adipositas festgestellt. Auch Zwillingsuntersuchungen bestätigen die hereditäre Komponente (97, 109, 213). Besser spricht man jedoch von der Vererbung der Disposition zur Entwicklung einer Fettsucht.
  Abgrenzen muß man einige seltene sicher vererbbare Krankheiten, die mit Adipositas einhergehen: Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom, Allstrom-Hallgren-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom, Morgagni-Stewart-Morel-Syndrom (210, 219).
- Zentralnervöse oder endokrine Regulationsstörungen
  Einige Untersucher sehen in einer Störung der hypothalamischen Hunger- und Sättigungsregulation die Ursache für vermehrte Nahrungsaufnahme (53, 175). Hierfür liegen Ergebnisse von Versuchen mit Ratten vor (213).

  Menschliche Fettsucht ist bekannt nach Regulationsstörungen im Zwischenhirn bei der seltenen Dystrophia adi-

posogenitalis FRÖHLICH, bei Hypothalamusschädigung nach Traumen, Infektionen oder bei Tumoren. Störungen der inneren Sekretion (CUSHING-Syndrom, Myxödem, Insulinom) können auch mit Übergewicht einhergehen (109, 186, 213).

- Reduktion der körperlichen Tätigkeit
  Bewegungsarmut trägt bei Festhalten an alten Eßgewohnheiten zu einer Positivierung der Energiebilanz bei (49, 109, 120, 213).
- Umwelteinflüsse
  In den sozial niedrigeren Bevölkerungsschichten trifft man Adipositas häufiger. Essensgewohnheiten werden von der Umwelt übernommen (109, 120).
- Psychische Faktoren
  Sie spielen bei der Regulation von Appetit und Sättigung eine Rolle. In Experimenten wurde eine starke Außenreizabhängigkeit, ein fehlendes Sättigungsgefühl und Hyperphagie als Reaktion auf Streß oder emotionale Belastung nachgewiesen (109, 120, 194).

Gegenwärtig gehen die Bemühungen um die Aufdeckung der primär adipositasauslösenden Ursachen von folgender Arbeitshypothese aus:
In der Frühphase des Übergewichts besteht nachweislich eine leichte Hyperinsulinämie, welche Fett- und Muskelzellen überstimuliert. Außerdem tritt eine verminderte hepatische Insulinclearance auf. Später ergibt sich daraus bei erhöhtem Blutzucker- und Insulinspiegel eine herabgesetzte Insulinempfindlichkeit von Muskulatur und Fettgewebe, die auf einer Erniedrigung der Insulin - Rezeptorendichte beruht und somit die Insulinresistenz bei Adipositas bedingt (3, 68, 97, 137, 198, 213).

Als Ursachen für die anfängliche Hyperinsulinämie werden diskutiert (52, 97):

- zentralnervöse Regulationsstörungen mit Verbindung zum Pankreas über den N.vagus
- Fehlsteuerung in der entero-insulinären Achse, z.B. könnte GIP-Überproduktion die Insulinfreisetzung anregen (siehe auch unter 1.9.5.2)
- primär erhöhte Insulinschwelle der Zielorgane
  ⟶ Hyperglykämie ⟶ reaktive Hyperinsulinämie
- direkte Läsion der Langerhans'schen B-Zellen.

Wahrscheinlich existieren mehrere verschiedene Kausalketten, in die sich Untersuchungsergebnisse bezüglich der bisher genannten Faktoren einreihen lassen.
Zu diesen Erkenntnissen kommen noch andere hinzu, die aus der Erforschung der Fettzellgröße und -zahl gewonnen wurden. Durch eine Periode der Zunahme der Fettzellzahl in der Kindheit wird die sogenannte hyperplastische Form der Fettsucht hervorgerufen ("childhood-onset obesity"). Die Vergrößerung der zahlenmäßig unveränderten Fettzellen durch zusätzliche Speicherung von Triglyceriden führt im Erwachsenenalter zur hypertrophischen Form ("adult-onset obesity") der Adipositas. Eine klare Trennung dieser beiden Ausprägungsformen ist jedoch nicht immer möglich. In vielen Fällen liegt eine Kombination aus beiden vor (14, 52, 97, 109, 120, 210, 213).

1.3 Auswirkungen der Fettleibigkeit

Aus der bisherigen Darstellung geht hervor, daß gegenwärtig auf dem Gebiet der Ursachenforschung und Therapie der Adipositas viel gearbeitet wird. Dahinter steht die Erkenntnis einer Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung durch Fettsucht.

Die ursprüngliche Definition des Idealgewichts als Gewicht mit der höchsten Lebenserwartung muß nicht nur wegen der eingangs (siehe S. 2) erwähnten statistischen Gründe heute in Frage gestellt werden. Befunde einiger prospektiver Untersuchungen sprechen von größerer Lebenserwartung bei einem Gewicht, das 20 - 30 % über dem sog. Idealgewicht liegt (120). Andere Autoren berichten von einer Minderung der Lebenserwartung bei jedem Übergewicht (100). Übereinstimmung scheint darin zu bestehen, daß eine massive Adipositas in jedem Fall eine Einschränkung der Lebensqualität bedeutet, weil sie die Entstehung vieler Krankheiten (vgl. Tab. I) begünstigt (79, 111).

Tabelle I

Krankheiten und Risiken, die durch Übergewicht ausgelöst oder begünstigt werden

Atherosklerotische Veränderungen
Koronare Herzkrankheit mit erhöhter Infarktmortalität
Zerebrale Insulte, EEG-Veränderungen
Hypertonie, Kardiomegalie, Pickwick - Syndrom
Kardioresp. Dysfunktion: Hypervolämie
erhöhter linksventr. Füllungsdruck
Adipos.-Hypoventilations-Syndrom
Cor pulmonale
Thrombophlebitis, Thromboembolien, Nierenvenenthrombose
nephrot. Syndrom, Hyperurikämie
Chron. Cholezystitis, Cholelithiasis
Varikosis, Ulcus cruris, dermatologische Probleme
Glucosetoleranzstörungen, Diabetes mellitus
Hyperinsulinämie (Insulinresistenz)
Hyperlipoproteinämie: fr. Fettsäuren u. Cholesterin erh.
HDL - Cholesterin vermindert
Osteoarthritis, Cox-, Gonarthrose, Diskopathien, LWS-S.
Funktionsstörungen u. Morphologieveränderungen d. Leber
Operationen schwieriger und risikoreicher, Hernien
Menstruationsanomalien, Sterilität
Schwangerschaftskomplikationen
Uterusfibrom und -karzinom, Mammakarzinom
Psychische Störungen: Depressionen, Suizidalität
Soziale Diskriminierung

(3,25,49,50,52,68,79,80,97,100,109,111,112,120,137, 179,198,213,219,235)

Die starke Beeinträchtigung der Gesundheit durch Übergewicht veranlaßt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. zu betonen, daß Übergewicht von mehr als 20 - 30 % über der BROCA - Norm als solches eine absolute Indikation zur Gewichtsreduktion darstelle (50, 79, 120).

1.4 Medizinische Möglichkeiten der Gewichtsreduktion

Unzählige medizinische Methoden sind entwickelt worden, um eine Gewichtsabnahme zu erzielen (14, 109, 111, 194, 230, 235): verschiedene Diäten: kalorienreduzierende Diäten
ketogene Diäten
Formula - Diäten

Fastenkuren: totales oder modifiziertes Fasten

medikamentöse Behandlung: Anorektika, Lipolytika, Hormonpräparate

Psychotherapie, Verhaltenstherapie

Körperliches Training.

Da Übergewicht praktisch immer durch eine positive Energiebilanz entsteht, versuchen diese Verfahren - teilweise über Verhaltensmodifikation, zum Teil durch allgemeine oder spezifische Kalorienreduktion - eine Negativierung derselben zu erreichen. Abgesehen von bei einseitigen Diäten oft auftretenden Stoffwechselstörungen (Ketoazidose, Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, Hyperaldosteronismus u.a.) oder den mit medikamentöser Behandlung verbundenen Nebeneffekten (Kreislaufstörungen, Störungen der Thermoregulation, Elektrolytverluste, Schlaflosigkeit, Suchtneigung) können diese Methoden einen erstaunlichen Gewichtsverlust bewirken (14, 109, 230).

Die schnellste und eindrucksvollste Gewichtsreduktion tritt bei totalem oder modifiziertem Fasten ein.

Psychotherapeutische Behandlung nach speziellen Trainingsprogrammen, wie sie z.B. PUDEL (1980) propagiert, sind nur bei 50 % der Klienten erfolgreich (194). Leider können Untersucher nach Anwendung solcher konservativer Therapieverfahren höchstens über minimale Langzeiterfolge berichten. Bei allen Verfahren ist eine sehr hohe Aussteigerquote zu verzeichnen. Gewöhnlich bereitet die Aufrechterhaltung des herabgeminderten Gewichts erhebliche Schwierigkeiten. In den meisten Fällen tritt nach einer Periode der Gewichtskonstanz ("steady weight period", 235) oder nach Absetzen der Therapie eine Gewichtszunahme ein, die bei vielen Patienten innerhalb kürzester Zeit wieder zu Werten wie vor Therapiebeginn führt.
Solche Tatsachen veranlaßten schon seit über 20 Jahren Wissenschaftler, nach Therapiemöglichkeiten der schweren Fettsucht auf dem Gebiet der Chirurgie zu suchen.

1.5 Chirurgische Therapie der extremen Fettsucht

Auch chirurgische Wege der Adipositasbehandlung müssen auf eine Negativierung der Energiebilanz abzielen. Bisher sind Operationsmethoden zu folgenden Zielsetzungen entwickelt worden:

1. Erzeugung eines allgemeinen Malabsorptionssyndroms durch Verkleinerung der resorbierenden Darmoberfläche;
2. Einschränkung der Nahrungszufuhr durch chirurgische Verkleinerung des Aufnahmereservoirs im Magen;
3. Erzeugung einer gezielten Malabsorption von Adipositas begünstigenden Nahrungsbestandteilen.

Die Nahrungsbestandteile werden zum größten Teil im Duodenum und im oberen Jejunum resorbiert (Abb. 1), obwohl grundsätzlich der gesamte Darm zur Resorption jeglicher Nahrungssubstanz befähigt ist (163).

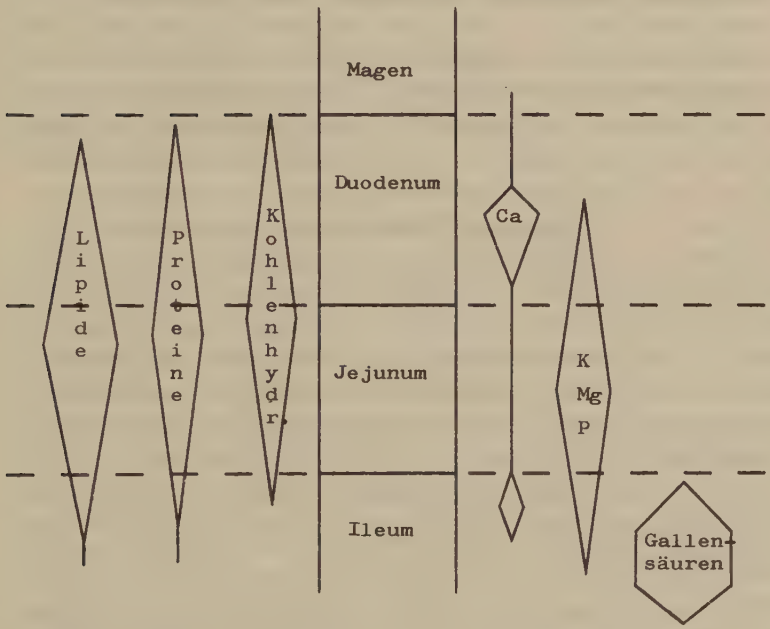


Abb. 1: Orte der Resorption von Nahrungsbestandteilen im Darm

Ein Ausschluß von Teilen des Dünndarms vom Kontakt mit dem Verdauungsbrei muß eine verminderte Resorption von Nahrungsbestandteilen bewirken.

In einer historischen Entwicklung sind die Operationsmethoden zu den drei genannten Zielsetzungen auf unterschiedliche Weise auf diese physiologischen Gegebenheiten eingegangen.

1.5.1 Gewichtsverlust durch allgemeine Malabsorption

Als erste berichten KREMEN et al. 1954 von Experimenten mit Hunden (136, 206). Bei verschiedenen Tiergruppen wurden Darmausschaltungsoperationen vorgenommen. Der Ausschluß von 50 % bzw. 70 % des proximalen Dünndarms bewirkte nur milde Gewichtsreduktion, geringe Verminderung der Fettabsorption. Wurden 50 % des distalen Dünndarms durch eine End- zu- End- Jejunoileostomie ausgeschlossen, so trat ein Gewichtsverlust von 15 % zusammen mit einer signifikanten Absorptionsreduktion von Fett auf. Umgehung von 70 % des distalen Dünndarms brachte eine Gewichtsreduktion um 20 % mit Fettmalabsorption. Tiere, bei denen eine Jejunocolostomie durch Ausschaltung des gesamten Ileums angelegt worden war, verloren alle kontinuierlich an Gewicht und entwickelten eine profunde Kachexie.

Im Jahre 1963 veröffentlichten PAYNE et al. (179) Ergebnisse mit jejunocolischem Shunt. Bei den Patienten traten neben dem erwünschten Gewichtsverlust Elektrolytstörungen und schwere Diarrhoe auf. Daraufhin wandten sich PAYNE und DEWIND (182) der Jejunoileostomie zu. Sie stellten 1969 dieses Verfahren als eine End- zu- Seit- Jejunoileostomie vor. Dabei blieben 14 inches (ca. 36 cm) Jejunum und 4 inches (ca. 10 cm) Ileum für die Darmpassage erhalten. Hunde, die von SALMON 1971 nach dieser Methode operiert wurden, zeigten keine schweren postoperativen Komplikationen, erlangten jedoch etwa 8 Monate später ihr präoperatives Körpergewicht wieder.

Dagegen blieb das Gewicht bei Hunden nach einer End- zu- End- Jejunoileostomie auf niedrigem Niveau konstant, weil hier kein Reflux von Chymus in das umgangene Darmsegment mit nachfolgender Nahrungsabsorption möglich war - so SALMON's Erklärung (206). SCOTT (1973) übernahm dieses Verfahren. Er führte bei Menschen als Alternative zu PAYNE's End- zu- Seit- Shunt eine End- zu- End- Anastomose zwischen Jejunum und Ileum ein (81, 179). Nach weiteren Modifikationen und Verbesserungen der chirurgischen Technik schlossen sich viele Chirurgen, vor allem in den USA, dieser Methode des jejunoilealen Bypasses an.

1.5.2 Verkleinerung des Aufnahmereservoirs

Die Entwicklung einer Operationstechnik zur Reduktion der Nahrungszufuhr durch Verkleinerung des Aufnahmereservoirs im Magen wurde durch MASON entscheidend geprägt. Aus der Erkenntnis heraus, daß subtotale Magenresektionen in der Ulcustherapie auch einen Gewichtsverlust bewirken, versuchte er zusammen mit ITO ab 1965 in Hundeexperimenten eine ausgedehnte Magenausschluß-Operation zur Behandlung der Magensäurekrankheit oder der Obesitas. Die Operationsmethode glich der Billroth II - Magenresektion mit dem Unterschied, daß zwar der Magen durchtrennt und eine Gastrojejunostomie angelegt, jedoch kein Organteil ganz entfernt wurde.
Die Versuchsergebnisse machten deutlich, daß diese Methode des "gastric bypass" (künftig hier als GB abgekürzt) sowohl hinsichtlich der Prävention von Magenulcera effektiv war, wie auch den erwünschten Gewichtsverlust herbeiführte. Seither hat sich dieses Operationsverfahren zu einer gegenüber dem jejunoilealen Bypass (siehe 1.5.1) alternativen Methode in der Adipositaschirurgie entwickelt. Es wird im folgenden noch ausführlich darauf eingegangen werden.

Eine andere Operationsmethode unter gleicher Zielsetzung stellt die "gastroplasty" dar (künftig hier in Anlehnung an HUSEMANN (105) mit Gastroplastik benannt und als Gpl abgekürzt). MASON wandte sie 1971 erstmals an, nahm aber wegen des nicht zufriedenstellenden Gewichtsverlustes bald wieder Abstand davon (155, 157). In den letzten Jahren verbesserten Chirurgen (u.a. GOMEZ 1977) die Technik und erreichten mehr Erfolge (67, 74, 75, 112, 145, 147, 148, 155).
Bei dieser Operation wird der Magen mittels Heftklammern so abgeteilt, daß nur noch ein enger Kanal an einer der beiden Kurvaturseiten eine Kommunikation des oberen mit dem unteren Magenteil erlaubt (Gastrogastrostomie).

ELLIOT (1978) und PACE et al. (1979) führen diese Gpl-Operation etwas verändert durch. Nach der vollkommenen Abteilung des Magens durch Heftklammern werden in der Mitte der Trennungslinie drei Klammern wieder entfernt, wodurch dort eine Gastrogastrostomie entsteht (26, 31, 59, 169, 180).

Es gibt noch andere chirurgische Behandlungsmethoden, welche die Nahrungszufuhr einschränken. Seit 1973/74 ist die sog. maxillo - mandibuläre Fixation (Kieferdrahtschienung) bekannt. Dieser Eingriff macht den Essensprozeß sehr langwierig und schwierig und baut auf diese Weise den unwiderstehlichen Essensimpuls ab (70). In regelmäßigen Zeitabständen erfolgende tageweise Befreiung von der Schienung zwingt den Patienten dazu, sich auch in der nach einer eventuellen späteren Operation notwendigen Selbstbeherrschung zu üben (118). Denn ohne diese kann der OP - Erfolg auch durch nicht angemessenes Verhalten wieder zunichte gemacht werden (141, 211). Gleichzeitig mindert die mit dieser Methode verbundene Gewichtsreduktion die Risiken eines chirurgischen Vorgehens erheblich (70, 112, 118).

WILKINSON (1980) versucht, durch eine spezielle Magen-inversion mit Polypropylenumwicklung eine frühe Sättigung mit zufriedenstellendem Gewichtsverlust ohne unerwünschte Begleitsymptome zu erreichen (165, 231).
Die einfache Durchführung einer trunkulären Vagotomie schlägt KRAL (1980) vor. Seiner Meinung nach kann sie durch Wirkung auf gastrale und/oder zentrale Mechansimen die Nahrungsaufnahme verringern und das Eßverhalten ändern (126). Weitere Forschungsansätze beziehen sich auf die genauere Untersuchung bereits erwiesener Einflüsse dieser Operation (siehe auch unter 1.10.2) auf die Insulinsekretion (7, 22, 29, 38, 116, 158, 159, 197).

1.5.3 Gewichtsreduktion durch gezielte Malabsorption

Im Unterschied zum allgemeinen Malabsorptionssyndrom (siehe 1.5.1) wollen SCOPINARO et al. (207 - 209) und HALLBERG (88) eine Gewichtsabnahme durch verringerte Absorption spezieller Nahrungssubstanzen erzeugen.
SCOPINARO et al. entwickelten den sogenannten bilio - pankreatischen Bypass. Bei einer partiellen Magenresektion mit Verschluß des Duodenalstumpfes und einer Roux - Y - Enteroanastomose wird das proximale Jejunumende in Fortsetzung des Duodenums mit dem distalen Ileum verbunden. Der Dünndarm teilt sich danach in drei Teile: den Verdauungstrakt von der Gastrojejunostomie zur Jejunoileostomie, den biliopankreatischen Trakt vom Duodenalstumpf zur Jejunoileostomie und den gemeinsamen Trakt für Verdauungsbrei und Gallen-Pankreas-Duodenal-Sekret von der Jejunoileostomie bis zur Ileocoecalklappe (207 - 209). Dieser Eingriff bewirkt, daß die bei Nahrungsaufnahme ausgelöste biliopankreatische Sekretion das distale Ileum vor der zugeführten Nahrung erreicht. Im Jejunum bleibt die Absorption von Wasser, Elektrolyten und wasserlöslichen

Vitaminen möglich. Im gemeinsamen Trakt kann noch die Resorption der Gallensalze erfolgen, sodaß die Gallensäurezirkulation erhalten wird. Mit entscheidend für den Grad der dabei auftretenden Fett- und Stärkemalabsorption ist die Länge des gemeinsamen Dünndarmabschnittes (108, 207, 208). SCOPINARO et al. (1980) berichten nach zwei Jahren klinischer Anwendung von zufriedenstellenden Gewichtsverlusten. Sie konnten bei ihren Patienten keine Diarrhoe, keine Elektrolyt- und Glucosetoleranzstörungen beobachten. Zur Prävention peptischer Ulcera empfehlen sie Antazidagabe an alle Patienten (108, 166, 209).
Eine Reduktion der absorptiven Darmoberfläche und der Nahrungsverdauung erreicht HALLBERG (88) mit dem sog. bilio - intestinalen Bypass. Dieses Verfahren, das inzwischen auch in Italien angewandt wird (167), besteht aus einem End- zu- Seit- jejunoilealen Bypass und einer zusätzlichen Anastomose zwischen proximalem Ende der ausgeschalteten Darmschlinge und der Gallenblase. Die Gallenflüssigkeit wird so schon in der blinden Darmschlinge resorbiert, die enterohepatische Gallensäurezirkulation bleibt intakt. HALLBERGs Ergebnisse (1980) bei 10 Patienten sind vergleichbar mit Resultaten nach jejunoilealem Bypass, die Stuhlfrequenz liegt jedoch niedriger, es tritt selten Diarrhoe auf. Die Operation ist aber bei chron. Cholezystitis oder nach Cholezystektomie nicht mehr durchführbar (88).

Im Versuchsstadium befinden sich auch weitergehende Verfahren zur Beeinflussung der Appetitregulation, z.B. Hypothalamuschirurgie (Effekt über neurale Signaländerungen) und die über Hormonsignale wirkende Ileum - Transposition (88, 112).
Vor einer endgültigen Beurteilung dieser neuen Verfahren wird man Langzeitergebnisse abwarten müssen.
Bei postoperativen kosmetischen Problemen bietet sich die Dermolipektomie (Fettschürzenplastik) zur Korrektur an (106, 107).

1.6 Bekannte Nebenwirkungen und Folgezustände gastrointestinaler Operationen zur Gewichtsreduktion

Die Gruppe der Chirurgen , welche operative Verfahren zur Behandlung der extremen Fettsucht anwenden, ist in zwei Lager gespalten. Viele erzeugen gemäß der erwähnten ersten Zielsetzung (vgl. S. 10) bei ihrem Vorgehen ein allgemeines Malabsorptionssyndrom, meist durch Anlegen eines jejunoilealen Bypasses. Die meisten anderen wollen eine Einschränkung der Nahrungszufuhr durch die Verkleinerung des Aufnahmereservoirs erreichen. Das geschieht in Form des Gastric bypass oder der Gastroplastik. Operationsverfahren entsprechend der genannten dritten Zielsetzung (siehe unter 1.5.3) werden bisher nur in einzelnen Zentren durchgeführt und sind noch im Erprobungsstadium.
Die beiden großen Ärztegruppen rechtfertigen die von ihnen jeweils favorisierte Operationsmethode mit nahezu gleich guten Ergebnissen hinsichtlich des erzielten Gewichtsverlustes (4). Zur Argumentation gegen die abgelehnte Methode werden in der Regel deren Komplikationen und Folgezustände herangezogen. Deshalb sollen im folgenden die Operationsverfahren im Hinblick darauf beleuchtet werden.

1.6.1 Komplikationen beim jejunoilealen Bypass

In den Jahren 1963 - 1977 erschienen insgesamt 171 Veröffentlichungen über Ergebnisse mit jejunoilealem Bypass an mehr als 6300 Patienten (6). In einer Literaturstudie kritisiert ANDERSEN (6) vor allem die kurze postoperative Beobachtungszeit. Nur fünf dieser 171 Publikationen können sich auf eine mehr als fünfjährige Beobachtungsdauer der operierten Patienten berufen.
Obwohl deswegen wahrscheinlich einige postoperativ auftretende Komplikationen nicht bekannt oder angesichts ihrer geringen Häufigkeit als für nicht relevant erklärt

werden, können alle Chirurgen, die zur Gewichtsreduktion den jejunoilealen Shunt nach PAYNE oder SCOTT (siehe 1.5.1) anwenden, viele unerwünschte, schwere, zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen in der postoperativen Zeit nicht verschweigen (Tab. II).

Tabelle II

Komplikationen und Folgeschäden nach jejunoilealem Bypass

Wundinfektion, Sepsis, Narbenhernie
Dehiszenz, Undichtsein mit Peritonitis
Häufige Stühle, schwere Diarrhoe, Dehydratation
Steatorrhoe, Blähungen
Unwohlsein, Erbrechen
Sigmoid-Divertikulitis, Duodenalulcus
Pneumatosis intestinalis, Darmobstruktion
Hämorrhoiden, Fissuren, Proktitis
Bypassenteritis mit Endotoxinausschwemmung, Fieber
Hypokalämie, -calcämie, Vitaminmangel (fettlösl.)
Cu-, Zn-, Mg- Absorptionsstörung
Malnutrition, Anämie, Proteinverlust-Syndrom
Störungen in der Sekretion gastrointest. Hormone
Metabolische Azidose, Immunopathie
Leberverfettung, fibrot. u. zirrhot. Umbau, chron. Entzündung, Nekrosen, Transaminasen und Bilirubin erhöht, erniedrigtes Albumin, bis zu Leberversagen
Cholezystitis, Cholelithiasis
Hyperoxalämie, Oxalatnephrose, Nephrolithiasis
Harnwegsinfekte, Urolithiasis, Nierenversagen
Thrombophlebitis, Lungenembolie, Tuberculose
Polyarthritis, Osteomalazie
Muskelkrämpfe, Neuromyopathie, Calcinose
Gewichtszunahme
Dermatitis, Alopezie
Erschöpfung, Teilnahmslosigkeit, Schwäche
Depressionen, Nervosität, Schlafstörungen
Enzephalopathie, Debilität

(4,24,25,27,34,45,47,54,55,57,60,81,89,90,99,105-107,112,114,122,127,136,153,163,166,167,181-183,205,215,216,224,226)

Diese Menge an unerwünschten Nebenwirkungen hat viele Chirurgen zu der Ansicht gebracht, der jejunoileale Bypass

müsse heute bei der Therapie der extremen Fettsucht abgelehnt werden. In vielen Fällen waren Ärzte schon gezwungen, bei Patienten den angelegten Bypass wegen therapieresistenter oder lebensbedrohlicher Folgezustände, wegen nicht zufriedenstellender Gewichtsabnahme oder aus Gründen späterer Gewichtszunahme bei initial erfolgreicher Abnahme operativ zu korrigieren.
Dabei lassen sich einige Komplikationen durch Variation der Bypasslänge behandeln (45). Viele verlangen jedoch eine Wiederherstellung der Darmkontinuität, was allerdings in der Regel eine Zunahme der Körpergewichts auf Werte wie vor der Bypassanlegung zur Folge hat.

Befürworter des jejunoilealen Bypasses verweisen auf die zu verzeichnenden positiven Auswirkungen der Operation auf Kreislauf (z.B. Hypertension), Atmung, Bewegungsapparat, Leistungsfähigkeit, Psyche und besonders auch auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel. Bei vorher fettsüchtigen Diabetikern läßt sich nach der Operation die Zuckerkrankheit besser kontrollieren, der Insulinbedarf sinkt. Eine pathologische Glucosetoleranz bei Adipösen verbessert sich, Nüchternblutzucker und -plasmainsulin fallen unter Umständen auf Normgröße (4,24,25,60,63,90,105-107,112,167,179, 182,183,205,215,216,226). Auch präoperativ erhöhte Triglycerid- und Cholesterinspiegel normalisieren sich in den meisten Fällen nach dem Eingriff (24,60,105-107,112,167, 179,182,205,215,226).

Es müßte darum eine Korrekturmöglichkeit gefunden werden, die den erreichten Zustand reduzierten Körpergewichts nach jejunoilealem Bypass ohne die schweren Nebenwirkungen aufrecht erhalten kann. Etliche Autoren empfehlen deshalb eine Konversion des jejunoilealen Bypasses zum Magenbypass nach MASON (25,27,179,205,224). Tatsächlich sprechen Ergebnisse nach 90-prozentiger Ausschaltung des Magens aber mit Wiederherstellung der Darmkontinuität entsprechend dem Magenbypass-Verfahren (GB) für diese Korrekturmöglichkeit.

1.6.2 Angaben zum gastrojejunalen Bypass nach MASON

Die genannten positiven Auswirkungen des jejunoilealen Bypasses auf den Kohlenhydratstoffwechsel (siehe S. 19) beruhen auf dem eintretenden Gewichtsverlust und der veränderten Glucoseabsorption.
Die erwähnten Stoffwechselverbesserungen lassen sich auch nach Anwendung des gastrojejunalen Bypasses verzeichnen. Nur der Effekt auf die Blutfette ist beim GB nicht so ausgeprägt (24, 80).
MASON bezeichnet den "gastric bypass" als die physiologischste Operationsmethode zur Adipositaskontrolle: "Because gastric bypass is the most physiologic operative procedure, it must remain the treatment of choice for the control of morbid obesity ..." (156,S.11).

Angesichts der Tatsache, daß MASON den GB von dem bekanntermaßen nicht komplikationslosen Billroth II - Verfahren ableitete, kann diese Aussage nicht unbedenklich übernommen werden.

1.6.2.1 Das Billroth II - Verfahren mit seinen Auswirkungen als Ableitungsvorlage für den gastrojejunalen Bypass

Die Erfahrung hat gezeigt, daß extreme Fettsucht auf Diät, Hypnose, Verhaltensmodifikation, Medikamente und Gruppentherapie nicht anspricht (siehe S. 9f). Chirurgen übernahmen deshalb Operationen zur Behandlung der extremen Adipositas, die gewöhnlich unter anderer Zielsetzung durchgeführt werden. Dazu gehört auch das Billroth II - Verfahren.
Dieses Operationsverfahren wurde von Billroth 1881 zur chirurgischen Behandlung der peptischen Ulcuskrankheit eingeführt. In der klinischen Anwendung stellte sich

heraus, daß Patienten nach einer solchen Magenresektion oft Schwierigkeiten hatten, ihr Körpergewicht zu halten. Als unerwünschter Nebeneffekt registrierte man eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme zur Vermeidung postprandialer Beschwerden (40, 151, 152, 155).
Um diese Nebenwirkung auszunutzen, übertrug MASON das Operationsverfahren auf die Therapie von Patienten ohne gastrointestinale Ulcera, die aber an Gewicht abnehmen sollten (40, 101, 108, 149, 151, 152, 157, 190).
Es ist aber die Frage zu stellen, ob mit dieser Übertragung nicht auch noch mit anderen Nebenwirkungen des B II-Verfahrens bei fettsüchtigen Patienten gerechnet werden muß. Bisher sind eine Reihe von Komplikationen nach Magenresektionen bekannt (Tab. III).

Tabelle III
Komplikationen und Folgezustände nach Magenresektionen

Nahtinsuffizienz, Anastomosenulcus
Magenatonie, Stomaobstruktion
Duodenalstumpfinsuffizienz
Syndrom der zu- und abführenden Schlingen
Alkalische Gastritis im Restmagen
Chronisches Erbrechen
Dumping - Syndrom
Alterierte Sekretion gastrointest. Hormone
Agastrische Dystrophie, Appetitlosigkeit
Pankreatitis, Pankreasnekrose
Anämie, Avitaminose, Laktasemangel, Steatorrhoe
Osteomalazie, Osteoporose
Hypocalcämie
Lungentuberculose
Jejunogastr. Invagination (B II mit Enteroanast.)
Magenstumpf - Karzinom

(10, 12, 21, 39, 44, 48, 58, 64, 78, 120, 123, 125, 133, 140, 142, 164, 193, 221, 232-234)

Billroth's partielle Magenresektion mit Gastrojejunostomie und blindem Duodenalverschluß (B II) bringt eine erhebliche Verkleinerung des Magenreservoirs mit sich. Die aus der beschleunigten Magenentleerung und Darmpassage resultierene Inkoordination zwischen Magenausschüttung und Pankreassekretion kann Verdauungs- und Absorptionsstörungen auslösen. Bei reduzierter Fettabsorption (Steatorrhoe) bleibt jedoch die Glucoseresorption in der Quantität weitgehend unverändert (140).
Der bei 40 % der Patienten eintretende Gewichtsverlust kann sowohl auf die Malabsorption als auch auf Malnutrition zurückgeführt werden, weil viele Patienten ihre Nahrungsaufnahme aus Furcht vor postprandialen Beschwerden einschränken (123, 140, 142, 193). Häufig sind die Dumping - Symptome am meisten belästigend.

Man unterscheidet ein sog. postalimentäres Dumpingfrühsyndrom vom Spätsyndrom. Bereits 5 - 10 Min. nach der Nahrungsaufnahme klagen vom Frühsyndrom betroffene Patienten über vasomotorische Beschwerden wie Völlegefühl, Schwäche, Schwindel, Tachykardie, Schweißausbruch mit Hitzewallung, gefolgt von Blässe, Kopfschmerzen. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe dominieren dann nach 20 - 30 Minuten (9, 11, 39, 48, 120, 125, 142, 213, 214, 232).
Die Häufigkeit des Frühdumpings wird bei subtotaler Gastrektomie - mit dem Ausmaß der Magenresektion zunehmend - mit bis zu 75 % angegeben (11). Die Entstehung der genannten Symptome erklärt man durch schnelle Füllung (verkürzte Magenentleerungszeit (104)) mit Überdehnung der proximalen Dünndarmabschnitte, was neurogen reflexauslösend wirkt. Hyperosmolarer Nahrungsbrei löst besonders leicht Dumping aus (9, 11). Eine reaktive Hyperämie im Splanchnicusgebiet, die Freisetzung vasoaktiver Substanzen

durch enterochromaffine Mucosazellen (Serotonin, Kinine) sowie ein osmoregulatorischer Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen bewirken eine massive Reduktion des Plasmavolumens, verbunden mit einem Anstieg des Hämatokrits (11, 134). All diese Faktoren lösen in noch nicht ganz geklärter Weise zusammen die charakteristischen Symptome des postalimentären Dumpingfrühsyndroms aus. Besonders häufig beobachtet man diese Anzeichen nach fetten Speisen, Milch, Süßspeisen, Zucker und nach zum Essen getrunkenen großen Flüssigkeitsmengen (9).

Davon abgrenzen läßt sich das Dumpingspätsyndrom, welches erst 1,5 - 3 Stunden nach der Mahlzeit auftritt. Nach Magenresektionen sieht man es seltener als das Frühsyndrom. Die betroffenen Patienten - mit oder ohne Frühdumping - leiden unter Schwindel, Schwächegefühl, Herzklopfen, Schweißausbruch, Zittern, Benommenheit, Kopfschmerzen und Heißhunger. Man kann EKG - Veränderungen, einen Abfall des Blutvolumens und Hypokaliämie registrieren. Die Symptome sind denen des Frühdumpings ähnlich, jedoch nicht mit diesen identisch. Typische gastrointestinale Beschwerden treten nicht auf. Die Symptome deuten auf eine Hypoglykämie hin, deren Entstehen folgendermaßen erklärt wird: Die schnelle Passage von Kohlenhydraten bzw. hypertonen Lösungen in den oberen Dünndarm läßt eine beschleunigte Glucoseabsorption folgen und führt so zu einer Hyperglykämie mit gesteigerter Freisetzung gastrointestinaler Hormone.

SIGSTAD (214) ermittelte in einer Untersuchung an männlichen und weiblichen Dumpingpatienten einen Anstieg des Blutzuckers auf rund den 2,5 - fachen bei den Männern bzw. sogar auf mehr als den dreifachen Nüchternwert bei Frauen nach einer Testmahlzeit (175 ml 50%ige Glucoselösung). Dabei lagen die Blutzucker - Spitzenwerte nach 50 bzw. 60 Minuten. Mitgetestete Kontrollpersonen zeigten nach der

Testmahlzeit einen Blutzuckeranstieg auf den ca. 1,6 - fachen Nüchternspiegel schon nach 30 - 40 Minuten. Bei diesen Personen blieb der erhöhte Glucosespiegel im Blut längere Zeit relativ konstant (bis 75 Min. angegeben), wogegen bei den Dumpingpatienten gleich nach Erreichen der Spitzenwerte ein Abfall der Blutglucosekonzentration zu verzeichnen war (214).
Nach der Überstimulation durch die Hyperglykämie erhöhte Spiegel an GLI (Glucagon - like immunoreactivity) oder GIP (Gastric inhibitory polypeptide) scheinen die B - Zellen des Pankreas zu sensibilisieren (siehe auch unter 1.9.5) und so eine übermäßig hohe Insulinausschüttung zu veranlassen. Diese verursacht dann eine reaktive Hypoglykämie mit zeitlich größerer Latenz zur Nahrungsaufnahme. Die Symptome des Spätdumpings sind dann dieser Hypoglykämie zuzuschreiben (11, 39, 48, 120, 125, 213, 234).
Zur Therapie bzw. Prävention des Dumpingsyndroms sollten sich Patienten nach Magenresektion auf häufige kleine Mahlzeiten mit geringem Kohlenhydratgehalt und wenig Flüssigkeit umstellen. Zur medikamentösen oder chirurgischen Behandlung eignen sich Maßnahmen, die eine Verzögerung der Magenentleerung bewirken (11, 48, 58, 64, 85, 137, 195, 233, 234).

Als Spätschaden nach partieller Magenresektion droht das "Operations - Folge - Karzinom" im Magenstumpf (125, 133, 203). LANGHANS et al. (1980) haben an Ratten festgestellt, daß die Häufigkeit der gefundenen Malignome mit der vom Operationsverfahren abhängigen Intensität des duodeno - gastrischen Refluxes zusammenhängt (133). Das durch diesen Reflux geschaffene alkalische Milieu begünstigt eine Besiedlung mit nitritbildenden Bakterien, welche im Kontakt mit Nahrungsbestandteilen zur Entstehung von kanzerogenen N-Nitroso-Verbindungen beitragen (203). Der duodeno - gastrische Reflux läßt sich durch Billroth II - Resektion

mit Gastroenterostomie nach dem Roux'schen Y - Prinzip verhindern. Bei Tieren, die nach diesem Verfahren operiert wurden, konnte LANGHANS keinen malignen Tumor finden (133).

Beim Roux'schen Prinzip wird eine End- zu- Seit- Anastomose zwischen oralem und aboralem Jejunum hergestellt, sowie der Magen mit der retrokolisch hochgezogenen Jejunalschlinge End- zu- Seit- verbunden. Die zentrifugal gerichtete Peristaltik leitet den Darminhalt von der Anastomose weg, sodaß praktisch kein Reflux stattfinden kann, wenn die abführende Schlinge bis zur Jejunojejunostomie lang genug (25 - 35 cm) ist (105, 133, 202).

1.6.2.2 Komplikationen bei gastrojejunalem Bypass

Wie oben vermutet (siehe S.21) werden tatsächlich einige der beim B II - Verfahren bekannten Komplikationen (vgl. Tab. III S.21) in der Literatur über Ergebnisse mit dem gastrojejunalen Bypass auch beschrieben (Tab. IV). Jedoch blieben in der seit 1966 erfolgenden Anwendung des GB am Menschen bisher viele schwere Komplikationen aus (vgl. Tab.III S.21 und Tab.IV S.26), die inzwischen bei Patienten mit jejunoilealem Bypass nach PAYNE aufgetreten sind (101, 122, 149, 150, 156).
Unter den in Tabelle IV aus der Literatur zusammengetragenen Komplikationen des GB finden sich noch einige, die man heute aufgrund besserer Operationstechnik vermeiden kann (5, 155-157). Beispielsweise veränderte ALDEN 1975 die Technik in der Weise, daß er den Magen in seiner Kontinuität beließ und die Abtrennung des proximalen Pouches mittels eines speziellen Heftklammerverfahrens - inzwischen auch für andere Verfahren übernommen (vgl.S.14) - herstellte (4, 26, 155). Außerdem wurde inzwischen festgestellt, daß ein Fassungsvermögen des oberen Magensegments von nur 50 ml, ein Gastrojejunostomie - Durchmesser

von nicht mehr als 12 mm, sowie die gute Sicherung von Klammerlinien und Nähten das Resultat optimieren können. Ulcus- und Perforationsinzidenz lassen sich dadurch auch beträchtlich senken. Dumping gibt es bei einer so kleinen Anastomosenöffnung gewöhnlich nicht mehr (40, 80, 96, 105, 145, 149, 151, 154, 155, 160, 170, 192).

Tabelle IV

Komplikationen nach gastrojejunalem Bypass

Wundinfektion, -nekrose, Randulcus
Narbenhernie, Hiatushernie
Zwerchfell-, Pankreas-, Milzschädigung
Obstruktion, Striktur von Magen, Dünndarm, Ileus
Chron. Erbrechen, Diarrhoe, Dumping, Dysphagie
Unwohlsein, Müdigkeit
Refluxoesophagitis, alkal. Refluxgastritis
Syndrom der aufsteigenden Schlinge
Vitaminmangel, Fe-Mangelanämie
Magenulcus/Streßulcus, Perforation mit Peritonitis
Thrombophlebitis, Thromboembolie, Lungenembolie
Pneumonie, Atelektase, Bezoar
Subphren. Abszeß, intraabd. Abszeß
Harnwegsinfekt, Nephrolithiasis
Hepatitis (durch Halothan)
Parästhesie, temporäre Dyskinesie
Psychose, Depression, Haarausfall
Spätschaden: Karzinom (?)

(4,25,27,28,40,74,80,81,96,101,105,108,114,141,143,146,149, 150,152,155-157,170,174,184,190,218,229)

Das Anlegen einer Gastroenterostomie nach Roux (siehe S.25) verhindert den Gallereflux mit seinen Folgeschäden. Vitaminmangel und Fe-Mangelanämie können leicht medikamentös kontrolliert werden. Zur Pro - GB - Entscheidung vieler Chirurgen trägt mit Sicherheit das Ausbleiben der Leberschädigung wie beim jejunoilealen Bypass mit den daraus erwachsenden immensen Stoffwechselproblemen bei.

Man muß die durchweg positiven Resultate nach gastrojejunalem Bypass insofern relativieren, als die Erfahrungen damit im Durchschnitt auf wesentlich kürzeren Anwendungszeiten als beim jejunoilealen Bypass beruhen (vgl. Tab.V).

Tabelle V

Vergleichsdaten für jejunoil.Bypass u. GB nach YATES (240)

	jejunoil.B.	gastroj.B.
Anwendungszeit (Jahre)	7,1	1,9
Patientenzahl	2260	886
Erfolgsrate	85,8 %	85,9 %
Versagerrate	14,2 %	14,1 %
Morbidität	22,3 %	20,2 %
Mortalität	3,17 %	2,08 %
Totale Kosten	$ 6251,11	$ 6279,52

Definitionen:
Erfolg: KG-Reduktion auf ± 10 % über Idealgewicht
Versagen: KG-Reduktion auf mehr als 20 % Übergewicht

Das Ergebnis einer 1980 veröffentlichten Umfrage von YATES (Tab. V) bei Ärzten, Wissenschaftlern und Organisationen bestätigt, daß sich die beiden Operationsmethoden hinsichtlich Erfolgs- und Versagerrate, Morbidität und Mortalität, sowie im Hinblick auf die verursachten Kosten kaum unterscheiden (240).

1.6.3 Die Gastroplastik als weniger eingreifende Methode

Als weitere Operationsmethode zur Gewichtsreduktion bei extremer Fettsucht ist in den letzten Jahren die Gastroplastik verstärkt angewandt worden.
Von der chirurgischen Technik her ist die Gpl wesentlich weniger eingreifend (siehe auch S.14). Alle Organe werden

in situ belassen; es muß keine Gastroenterostomie angelegt werden. Komplikationen wie diejenigen einer B II - Anastomose braucht man deshalb nicht zu befürchten.
MASON hatte zunächst die Anwendung dieses Operationsverfahrens 1971 nach einer Erprobung an 56 Patienten wieder aufgegeben, weil damals der GB dieser Methode im Hinblick auf den erzielten Gewichtsverlust überlegen war (74, 119, 147). Bei der MASON'schen OP-Technik hielt häufig die Naht, welche den Magen in zwei Kammern teilte, der Spannung bei Magenfüllung nach der Nahrungsaufnahme nicht stand. Außerdem erweiterte sich unter dem Druck der Speise im oberen Segment oft der an einer Kurvaturseite belassene Kanal zwischen den beiden Magenabschnitten. Beides hatte zur Folge, daß die Nahrung schneller als erwünscht in den unteren Magenteil gelangte. Die präoperative Verdauungssituation als Voraussetzung einer erneuten Gewichtszunahme war damit wieder erreicht.
Heute verringert die Teilung des Magens mittels einer ausreichenden Anzahl von Heftklammern nachweislich die Disruption der Heftlinie. Eine spezielle seromuskuläre Polypropylen-Naht kann die Stomadilatation verhindern (74, 145, 147, 148, 154). Beide Maßnahmen wirken auch einer Perforation in die Bauchhöhle entgegen.
Es hat sich herausgestellt, daß mit der Gpl wie mit dem GB beim Menschen dann gute Ergebnisse zu erzielen sind, wenn der abgeteilte Fundusabschnitt des Magens möglichst klein (60 ml) ist und die Durchtrittsöffnung an der großen Kurvatur auf einer Größe von 9 - 12 mm fixiert werden kann (74, 75, 145, 147).
Unter diesen Verhältnissen müßte die Komplikationsrate nach Gpl gering sein (vgl. Tab. VI). Es kann ein ebenso großer Gewichtsverlust wie nach GB erreicht werden (145, 147). Dies geschieht vornehmlich durch eine früh eintretende Sättigung bei Füllung des oberen kleinen Magensegments. Die Heftlinie im Magen führt als Passagehindernis zu einer stark verzögerten Weitergabe des Nahrungs-

breis an den Darm. Die Resorptionsmöglichkeiten im Darm werden durch die Operation nicht beeinflußt.

Tabelle VI

Komplikationen und Revisionsursachen nach Gastroplastik

Wundinfektion, Sepsis	
Wunddehiszenz	
Akute Pouchperforation	
Pouchischämie und -hyperazidität	
Subphren. Abszeß	
Pneumonie, Atelektase	
Harnwegsinfektion	
Erbrechen	
Revisionen wegen	Klammerlinien - Disruption
	Kanalerweiterung
	Kanalstenose
Magenulcus	

(67, 74, 75, 145, 147, 148)

Zur Prävention von Magenulcera, die infolge der anhaltenden mechanischen und chemischen Säuresekretionsstimulation entstehen können, sollte nach MASON's Ratschlag wie beim GB allen Patienten prophylaktisch ein H_2-Rezeptorenblocker gegeben werden (75, 154).

Es bleibt nun zu fragen, ob der gastrojejunale Bypass oder die Gastroplastik tatsächlich so stoffwechselschonende Verfahren sind. Möglicherweise treten bei Patienten nach einer längeren postoperativen Zeit doch auch noch schwere Stoffwechselkomplikationen (vgl. Leberschaden bei jejunoilealem Bypass) auf, die wegen der meist noch sehr kurzen Anwendungs- und Beobachtungszeit bisher nicht erfaßt worden sind.

1.7 Indikationen und Kontraindikationen zu gewichtsreduzierenden Operationen

Sehr viele und doch oft recht schwerwiegende Komplikationen sind bisher nach gewichtsreduzierenden Operationen bekannt (vgl. Tabellen II, IV u. VI). Es ist deshalb notwendig, daß eine harte Patientenselektion gleichermaßen bei allen gewichtsvermindernden Eingriffen betrieben wird. Ein chirurgischer Eingriff zur Therapie extremer Fettsucht sollte nur bei Zutreffen folgender Kriterien durchgeführt werden (52,80,81,101,105,106,107,150,157, 166,174,179,191,218):

- Körpergewicht über 200 % des Idealgewichts (MASON)
  mehr als 50 kg über Idealgew. (GRIFFEN)
  mehr als 35 kg über Idealgew. (DIAZ, FERNANDEZ)
- Übergewicht seit mindestens fünf Jahren
- Versagen bei mehreren konservativen Therapieversuchen
- Adipositas vom hyperplastischen Typ; vom gemischten Typ, wenn Hyperplasie dominiert (da gewisse Resistenz gegen med. und diätet. Behandlung)
- keine nicht von der Adipositas abhängige unbehandelte Begleitkrankheiten
- verstärkte Indikation bei metabolischen Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie), die auf der Fettsucht beruhen
- gute Intelligenz, psychische Klarheit, Einwilligung, Kooperationsbereitschaft, "soziale" Indikation
- Prader-Willi-Syndrom: kindl. Adipositas mit Diabetes, Schwachsinn, Minderwuchs u.a.

Hohe Komplikationsraten zeigen Adipöse, deren Atemfunktion durch eine Einschränkung der Vitalkapazität beeinträchtigt ist (228). Schwangerschaften nach gewichtsreduzierenden Operationen müssen besonders sorgfältig überwacht werden. Neben komplikationslos verlaufenden Graviditäten wurden nach jejunoilealem Bypass aufgrund von mütterlichen Stoffwechselstörungen auch schon Kinder geboren, die "small for date" waren (2).

Als Kontrindikationen zur chirurgischen Fettsuchttherapie werden folgende Faktoren angesehen (24, 52, 105, 166, 179, 191):

- Patientenalter über 50 Jahre bzw. unter 14 Jahre (unter 18 J.bei HUSEMANN)
- endokrin ausgelöste Fettsucht
- chron. Diarrhoe, entzündliche Darmerkrankungen
- Analsphinkterinsuffizienz
- schwere Herzerkrankungen
- Alkoholismus, Hepatopathie
- Unzuverlässigkeit, Intelligenzschwäche, psychische Instabilität

Viele Autoren heben die Bedeutung einer psychischen Untersuchung der Patienten vor der in Erwägung gezogenen Operation hervor. Sie gewinnen die Erfahrung, daß Patienten als Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie bei einer realistischen Einschätzung ihres Zustandes unbedingt genau in Vorteile und Risiken des Eingriffs eingeführt werden müssen. Sie müssen die Notwendigkeit der Operation einsehen und zur Kooperation, besonders in der beschwerlichen postoperativen Zeit, bereit sein (70, 103, 235).

1.8 Die Frage des Einflusses gewichtsreduzierender Operationen am Magen auf den Kohlenhydrat - Stoffwechsel

Chirurgen, die den gastrojejunalen Bypass oder neuerdings auch vermehrt die Gastroplastik zur operativen Therapie der extremen Fettsucht anwenden, betonen immer wieder - und die veröffentlichten Ergebnisse sprechen bisher auch dafür - daß bei ihren Patienten im Vergleich zu den mit jejunoilealem Bypass operierten viel weniger Stoffwechselstörungen auftreten. Über Verbesserungen der Stoffwechsel-

situation nach gewichtsreduzierenden Operationen wurde schon berichtet (siehe S.19f). Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß die Operationen und anschließenden Untersuchungen ausschließlich an Personen durchgeführt wurden, deren Stoffwechsel aufgrund der bestehenden extremen Adipositas schon vorher beeinträchtigt war (vgl. Tab. I S.8).

Deshalb stellt sich die Frage, ob nicht Stoffwechselschädigungen als Folge eines chirurgischen Eingriffs von den durch den Gewichtsverlust herbeigeführten positiven Auswirkungen überlagert werden und somit unerkannt bleiben. In Bezug auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel liegt dies sehr nahe. Schließlich sind 80 % der manifest Zuckerkranken übergewichtig (219). Es ist bekannt, daß sich die diabetische Stoffwechsellage durch Gewichtsabnahme bessern läßt, so wie es auch nach gewichtsreduzierenden Operationen berichtet wird.

Welche Auswirkungen auf den Stoffwechsel hingegen besitzen die beschriebenen chirurgischen Verfahren nach Abbau des Übergewichts? Erfahrungen darüber bekommt man erst nach Erreichen des "steady state", eines Zustandes stabilen, meist etwas über dem Normalgewicht liegenden Körpergewichts. Diese Situation tritt frühestens 18 - 24 Monate nach der Operation ein. Studien über mögliche Stoffwechselfolgen der Eingriffe müßten also länger als zwei Jahre laufen, was nur in seltenen Fällen gegeben ist (siehe S. 17).

Im Tierversuch ist es möglich, die verschiedenen Operationsmethoden an stoffwechselgesunden, normalgewichtigen Probanden anzuwenden. Einflüsse der GB- und Gpl- Operationen speziell auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel wurden in dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Tierversuch ermittelt. Im folgenden werden für die Diskussion der Versuchsergebnisse relevante physiologische und pathophysiologische Gegebenheiten und Zusammenhänge dargelegt.

1.9 Überprüfungsgrundlagen für Operationseinflüsse auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel

1.9.1 Glucosetoleranztest

1.9.1.1 Testprinzip

Zur Funktionsprüfung der Glucosehomöostase empfiehlt sich ein Glucosetoleranztest. Dieser Provokationstest stört das Gleichgewicht in einem Regelkreis, in dem die Blutglucosekonzentration die Regelgröße darstellt, und die B-Zellen des Pankreas als Regler fungieren. Ausschlaggebende Stellgröße ist die Insulinausschüttung als Reaktion auf einen Blutzuckeranstieg (185, 213).
Ein Provokationstest mit intravenöser Zuckerbelastung vermag die physiologischen Verhältnisse nicht ausreichend zu imitieren (35, 36, 132, 162, 213). Beim oralen Glucosetoleranztest bewirkt die per os zugeführte abgemessene Glucoselösung als physiologischer Stimulus indirekt über die vermehrte Freisetzung von gastrointestinalen Hormonen (siehe unter 1.9.5) und vor allem direkt durch die Wirkung auf die B-Zellen eine Anregung der Insulinsekretion (37, 168, 213).

1.9.1.2 Aussagekraft des Testes und Anwendung bei der Klassifikation des Diabetes mellitus

Der Test erlaubt eine Aussage über die Glucosetoleranz des Probanden, d.h. nach OEHLER (178) über die Fähigkeit des Organismus, innerhalb eines bestimmten Zeitraumes eine zugeführte Glucosemenge zu verwerten, sodaß die Blutzuckerkonzentration nur in geringem Rahmen erhöht wird. Der Verlauf der Blutzucker - Konzentrationskurve in der Zeit nach der oralen Glucoseverabreichung gibt Auskunft über die Funktionstüchtigkeit der als Regler wirken-

den B-Zellen der Langerhans'schen Inseln im Pankreas. Der Test hilft deshalb bei der Diagnose diabetischer Stoffwechselstörungen (46, 201, 212). Das Testergebnis findet Verwendung in der Klassifikation des Diabetes mellitus.

Nach dem Vorschlag der Weltgesundheitsorganisation wurde der Diabetes mellitus in folgende Stadien eingeteilt (65, 77, 187, 219):

1. Potentieller ("Prä-") Diabetes: Diabetessuchtests unauffällig, Diabetiker in der Familie, Disposition durch Alter und Übergewicht, Schwangerschaftsanamnese, Störungen des Kreislauf- u. Nervensystems

2. Latenter Diabetes: unter Belastung mit diabetogenen Noxen (Stress, Infekte, Gravidität, Belastungstests) pathologische Glucosetoleranz, ohne Belastung Glucosetoleranztest normal

3. Subklinischer (chemischer, asymptomatischer) Diabetes: Zustand dauernder pathologischer Glucosetoleranz (Diabetessuchtests) bei noch normalem Nüchternblutzucker

4. Manifester Diabetes: ständig Hyperglycämie und Glucosurie auch ohne Belastungstest
   a) ohne
   b) mit Organkomplikationen

Weiter wurde die Zuckerkrankheit untergliedert nach dem Manifestationsalter (Kindlicher, Jugendlicher, Erwachsenen-, Altersdiabetes) und nach dem Formtyp (juveniler DM, Erwachsenen DM).

Neuere Ergebnisse der Diabetesforschung führten dazu, daß in den letzten Jahren dieses Einteilungsschema zugunsten einer neuen international einheitlichen Klassifikation verlassen wurde.

Diese neue Klassifikation (139, 173) unterscheidet drei klinische Klassen:
1. Diabetes mellitus
2. Pathologische Glucosetoleranz
3. Gestationsdiabetes

Zu sog. statistischen Risikoklassen gehören Personen mit pathol. Glucosetoleranz in der Vorgeschichte oder mit

einem erhöhten Risiko für eine pathol. Glucosetoleranz bei enger Verwandtschaft mit einem Diabetiker, bei Adipositas, Schwangerschaftsanamnese, Antikörpernachweis gegen Inselzwllen oder bei Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen.

Als Gestationsdiabetes bezeichnet man eine auf die Zeit der Gravidität begrenzte diabetische Stoffwechsellage. Stadien pathologischer Glucosetoleranz - meist durch einen oralen Glucosetoleranztest (OGTT) gesichert - werden jetzt nicht mehr mit der Krankheitsbezeichnung Diabetes mellitus (subklinischer, chemischer, ...(s.o.)) belegt. Denn zu den klinischen Charakteristika gehört, daß bei normalem Nüchternblutzucker mit möglichem Vorhandensein von Atherosklerose, EKG-Abnormitäten, Hypertonie, Hyperlipidämie oder Adipositas jedoch keine klinisch bedeutsamen diabetischen Komplikationen an Augenhintergrund und Niere nachgewiesen sind. Ein als pathologisch zu wertendes Ergebnis eines Glucosetoleranztests kann durch viele verschiedene andere Faktoren verursacht werden. Dazu gehören u.a. Krankheit, Trauma, Medikamente und ungenaue Testdurchführung. Nach oraler Verabreichung von 75 g Glucose im venösen Plasma bestimmte Blutzuckerwerte zeigen eine pathologische Glucosetoleranz an, wenn bei einem Nüchternwert von unter 140 mg/dl der 2-Std.-Wert zwischen 140 und 200 mg/dl liegt.

Nur wenn die Blutzuckerspiegel noch höher liegen, soll von dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus gesprochen werden. Die klinische Klasse des Diabetes mellitus trennt man in folgende Untergruppen (139, 173):

- Typ I insulinabhängiger DM (IDDM) mit Untergruppen
- Typ II insulin-un-abh. DM (NIDDM)
  - IIa ohne Adipositas
  - IIb mit Adipositas
- weitere Diabetesformen, mit best. Krankheiten oder Syndromen verknüpft

Neueste Forschungsergebnisse zur Ätiologie des Diabetes auf den Gebieten der Virusgenese, Immunologie, Histologie

und Immungenetik (19, 173) lassen eine weitere Unterteilung der Diabetestypen zu und bringen neue Aspekte zu Problemen der Diabetestherapie (173), von deren Erwähnung hier jedoch abgesehen wird.

1.9.2 Insulin als Regulator

Während beim Glucosetoleranztest in der Regel nur die Blutzuckerkonzentrationen in verschiedenen Blutproben ermittelt werden, ermöglicht die zusätzliche Bestimmung des Serum-insulinspiegels eine noch genauere Beurteilung des KH-Stoffwechsels. Seit 1957 wird eine Methode nach dem Prinzip der Isotopenverdünnung (heute mit ^{125}J-Isotop) zur Insulinbestimmung verwendet (82, 95, 237). Es sind dazu verschiedene radioimmunologische Meßmethoden mit hoher Spezifität entwickelt worden (42, 71, 113).

1.9.2.1 Biosynthese und Sekretion

Die Synthese des Proteohormons Insulin (Molekulargewicht 5734) geschieht in den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. An den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums (RER) der B-Zellen wird zunächst ein Präproinsulin gebildet, das nach der Weitergabe in die Zisternen der RER sofort zu Proinsulin gespalten wird (73, 213). Das Proinsulin besteht aus einer A- und einer B-Kette, welche durch das "connecting peptide" (C-Peptid) miteinander verbunden sind (19, 30, 73, 135, 213, 227).
Aus dem endoplasmatischen Retikulum wird das Proinsulin durch Mikrovesikel zu den Zisternen des Golgi-Apparates transportiert. Dort spalten Peptidasen das Proinsulin auf. Aus jedem Molekül entsteht je ein Insulin- und ein C-Peptid-Molekül (19, 73, 87, 102, 132, 135, 219, 227).

Eine geringe Menge Proinsulin gelangt auch ins Blut (Konz. ca 0 - 0,4 ng/ml (87)), wo es unter Umständen bei Insulinbestimmungen kreuzreagieren kann. Das entstandene Insulin und das C-Peptid werden in den Golgi-Vesikeln bis zur Freisetzung gespeichert.
Eine große Anzahl von Zuckern, Aminosäuren, Fettsäuren, Hormonen und pharmazeut. Substanzen ist in der Lage, die Insulinsekretion zu stimulieren (19, 43, 175, 219).
Glucose reguliert sowohl die Freisetzung als auch die Biosynthese von Insulin. Zwei Hypothesen zur Erklärung dieses Wirkungsmechanismusses existieren (19, 175, 176, 213):

- Die Metabolittheorie macht die Insulinsekretion von Änderungen der Konzentration an Glucosemetaboliten oder an energiereichen Phosphaten innerhalb der B-Zelle selbst abhängig.
- Die Rezeptortheorie postuliert Glucoserezeptoren an der Zellmembran.

Als intrazelluläre Vermittlersubstanzen scheinen zyklisches AMP und Ca^{2+}-Ionen über die Beeinflussung eines mikrotubulären mikrofilamentösen Systems eine Rolle zu Spielen. Dadurch sollen die Sekretionsgranula zur Plasmamembran transportiert und dort der Sekretion durch Exocytose zugeführt werden (19,73,144,175,213,223). Die Nüchternkonzentration von Insulin im peripheren venösen Plasma beträgt bei gesunden Personen 10 - 20 uU/ml (0,5 - 0,8 ng/ml). In der Portalvene mißt man Konzentrationen von 2 - 4 ng/ml (19, 73).

1.9.2.2 Insulinwirkung

Insulin wirkt im wesentlichen auf Leber, Muskulatur und Fettgewebe. Zahlreiche Untersuchungsbefunde legen die Existenz von Insulinrezeptoren in den Zellmembranen nahe (73, 213).

Das Hormon stimuliert den Membrantransport von Glucose und Aminosäuren in Fettgewebe und Muskel, den Transport von K^+- und Ca^{2+}-Ionen auch in der Leber. Es wirkt anabol durch Erhöhung des ATP - Umsatzes und Stimulation der Proteinsynthese in Fettgewebe und Muskulatur. Die Glycogensynthese wird durch Insulin angeregt. Die Synthese von Fettsäuren und Triglyceriden aus Kohlenhydraten wird gesteigert. Dabei entfaltet Insulin auch antikatabole Wirkung durch Hemmung der Triglyceridlipase im Fettgewebe. Die Lipolyse und damit der Spiegel an freien Fettsäuren und freiem Glycerin im Blut nehmen ab. Dieser antikatabole Effekt zeigt sich auch in der Hemmung der Proteolyse und der Gluconeogenese vor allem in der Leber (65, 162, 204, 213, 219).
Als Wirkungsmechanismus des Hormons diskutiert man eine Hemmung der Membran-Adenylzyklase und eine Aktivierung der Phosphodiesterase. Beides führt zu einer Verringerung des zyklischen AMP in der Zelle (73, 213). Das Insulin ist also das zentrale regulierende Hormon im Energiestoffwechsel.

1.9.3 C-Peptid als Indikator der B-Zell-Funktion

Bei insulinpflichtigen Diabetikern ist der RIA für Insulin nicht zu verwerten, weil diese Patienten Antikörper gegen Human- und Tierinsulin (durch Injektionen) bilden. In solchen Fällen ist eine genaue Aussage über die Funktion der B-Zellen durch die Bestimmung des C-Peptids im Serum möglich.
Das C-Peptid wird zusammen mit Insulin aus den Zellgranula des Golgi-Apparates der B-Zellen in äquimolaren Mengen sezerniert. Es zeigt deshalb bei Glucosestimulation das gleiche Sekretionsverhalten wie Insulin (84, 117, 238). Eine biologische Aktivität des Polypeptids konnte beim

Menschen noch nicht nachgewiesen werden. KANEKO (1977) berichtet von einem hemmenden Einfluß des Ratten - C-Peptids (zwei verschiedene Molekülformen) auf die Insulinfreisetzung aus isolierten Pankreasinseln (117, 238).
Auch das C-Peptid wird mittels eines Radioimmunoassay gemessen. Die dazu notwendige Herstellung eines synthetischen menschlichen C-Peptids gelingt durch ein spezielles Kondensationsverfahren (91, 92, 239).

1.9.4 Der Metabolismus von Insulin und C-Peptid

Obwohl Insulin und C-Peptid in äquimolaren Mengen aus dem Pankreas freigesetzt werden, mißt man in der Regel peripher höhere C-Peptid-Konzentrationen. Im Nüchternzustand liegen diese bei 0,9 - 3,5 ng/ml (19). Dafür machen Forscher den unterschiedlichen Abbau von Insulin und C-Peptid im Organismus verantwortlich (8, 19, 102, 117, 121, 130, 200).
Es ist bekannt, daß bei physiologischen Temperaturen ein Teil des Insulins bei der Bindung an Rezeptoren von Hepatozyten, Adipozyten und zirkulierenden Monozyten abgebaut wird (217). SONNE und GLIEMANN (1980) konnten zeigen, daß diese Art des Abbaus nicht bei allen Zellarten mit spezifischen Insulinbindungsstellen in gleichem Ausmaß eintritt, und daß biologische Hormonaktivität mehr auf der Bindung an sich als auf dem Abbau des gebundenen Insulins beruht (217).
Insulin besteht aus 51 Aminosäuren. Wie Eiweißmoleküle kann es durch proteolytische Enzyme abgebaut werden.
Seit 1949 wurden in Versuchen insulinspezifische proteolytische Systeme vor allem in der Leber nachgewiesen, deren Wirkung sich auch experimentell durch proteasenhemmende Substanzen (z.B. Trasylol^{R}) einschränken ließ (8).

Daneben wurde noch in verschiedenen Geweben ein reduktives System gefunden. Diese Proteindisulphidreduktase Glutathion katalysiert die Spaltung der beiden interchenaren Disulfidbrücken im Insulin. Glutathion selbst wird dabei oxidiert (8, 19, 132). Thiole, insulinanaloge Proteine und verschiedene Hormone (Vasopressin, Oxytocin, Glucagon, Wachstumshormon) sind in der Lage, dieses reduktive System kompetitiv oder nicht kompetitiv zu hemmen. Sie spielen deshalb eine wichtige Rolle in der Regulation des Glucosestoffwechsels.

Die proteolytische Insulinspaltung findet man vorwiegend im Muskel. Insulinreduktion geschieht hauptsächlich in der Leber.

Die Leber baut das meiste Insulin ab. Etwa 50 % des Hormons im Pfortaderblut werden bei der ersten Leberpassage bereits entzogen (8, 19, 73, 102, 200, 213). Bei Lebererkrankungen kann daher die Glucosetoleranz stark in Mitleidenschaft gezogen werden, sowohl durch eine Störung der Insulininaktivierung als auch durch Beeinträchtigung der Insulin-Rezeptorinteraktion im Hinblick auf die Glucoseverwertung. Letzteres führt zu Insulin - Hypersekretion. Ein Zeichen dieses Hyperinsulinismus ist auch der bei Leberkranken oft signifikant erhöhte C-Peptid - Spiegel (178).

Die genannten Faktoren bewirken, daß die Halbwertszeit von Insulin im Organismus sehr kurz ist. KUZUYA und MATSUDA (1976) haben eine Minderungsrate von 6,8 %/min für immunoreaktives Insulin errechnet (130). Die Gesamt-Stoffwechselclearance ("metabolic clearance rate" = MCR) liegt mit 16,4 $\pm$ 0,4 ml/min beim Menschen sehr hoch (KATZ, RUBENSTEIN 1973 (121, 200)). Demzufolge wird die Halbwertszeit für Insulin je nach Autor mit 3 - 5 Min. - vereinzelt auch länger - angegeben (8, 30, 73, 117, 130, 135, 200, 220).

Das C-Peptid bleibt länger im Blut nachweisbar. Untersucher geben seine Halbwertszeit mit 11 - 20 Min. an (8, 102, 117, 130). Die MCR-Werte liegen entsprechend niedriger als beim Insulin: 4,6 ± 0,2 ml/min (8, 121, 200).
Das C-Peptid wird vorwiegend über die Niere ausgeschieden. Die renale Clearance macht 69 % der MCR, für Insulin nur 33 % der MCR aus (8, 121). Deshalb bietet sich als nicht-invasive Methode zur Messung der B-Zell-Sekretion auch die Urin - C-Peptid - Exkretion an - jedoch unter Berücksichtigung von möglichen Veränderungen der C-Peptid - Clearance bei Nierenerkrankungen (16).
Unterschiede in Lokalisation und Geschwindigkeit des Abbaus von C-Peptid und Insulin können die molaren Verhältnisse der Polypeptide zueinander erklären. Die C-Peptid - Konzentration im Blut muß aufgrund des langsameren Metabolismus höher sein als die Insulinkonzentration. In Phasen maximaler Insulinsekretion nähert sich der Insulinspiegel dem von C-Peptid. Dies ist in der V.porta - vor der ersten Leberpassage - am deutlichsten. Dort konnten nach Glucosestimulation sowie bei Patienten mit Insulinom (Insulinhypersekretion) molare Verhältnisse des C-Peptids zu Insulin von 1,16 (KUZUYA und MATSUDA) bzw. 1,17 ± 0,06 (HORWITZ et al.) ermittelt werden (102, 130, 200).

In die Überlegungen zu Analysenwerten des IRI (immunoreaktives Insulin) beziehen einige Autoren auch noch das Proinsulin mit ein. Nach HORWITZ et al. macht der Anteil des Proinsulins weniger als 7 % am IRI aus (in Pankreas oder Portalvene). Im pripheren Blut kann er angeblich bis zu 20 % des totalen IRI betragen (93, 102). Dafür ist wiederum die wesentlich längere Halbwertszeit verantwortlich: 17 - 25 Minuten (8, 220).
10 - 20 % des Proinsulins werden bei einer Leberpassage durch Glutathion inaktiviert. Der renal ausgeschiedene Anteil überwiegt den von Insulin, erreicht aber nicht das Ausmaß wie beim C-Peptid (8,115,121,128,220).

1.9.5 Einwirkungen gastrointestinaler Hormone auf den Kohlenhydrat - Stoffwechsel

In den letzten Jahren wurden physiologische Wirkungen der in endokrinen Mucosazellen von Duodenum und Jejunum synthetisierten gastrointestinalen Hormone auf H^+-Ionenkonzentration, intestinale Motilität und Sekretion bekannt (213). MOODY (1977) untersuchte die Einflüsse auf den KH-Stoffwechsel, speziell auf die Insulinfreisetzung (168).

1.9.5.1 Motilin, Sekretin, PCCK, VIP, Enteroglucagon

An narkotisierten Ratten konnte MOODY (168) keine insulinfreisetzende Aktivität des Motilins erfassen. Dem Sekretin billigt er allenfalls einen indirekten Effekt zu, obwohl schon früher (Unger et al. 1967) eine Insulinausschüttung nach hohen Dosen unreinen Sekretins publiziert worden war. Einen schwachen Einfluß auf den Insulinspiegel bei hohen verabreichten Mengen (1,2 ug/kg) konnte MOODY für Pankreozymin-Cholezystokinin (PCCK) aufzeigen. Ebenso induzierte VIP (Vasoaktive intestinal polypeptide) erst bei einer Dosis von 3 ug/kg in schneller Infusion eine Insulinfreisetzung. Die Fähigkeit zur Stimulation einer Hormonausschüttung aus dem Pankreas wird auch einer Teilfraktion (niedriges Molekulargew.) des glykogenolytisch und hyperglykämisch wirkenden Enteroglucagons - besser "gut glucagon-like activity (gut GLI)" - zugeschrieben (168). Auf die besondere Bedeutung des Gastric inhibitory polypeptides (GIP) wird im folgenden eingegangen.

1.9.5.2 Gastric inhibitory polypeptide (GIP)

In nach caudal abnehmender Menge wird das GIP (43 AS, Molekulargew. 5105) in Duodenum und Jejunum gebildet (23, 33, 168).

Untersuchungen zur Wirkung des Peptidhormons ergaben eine vermutlich über eine "Hemmsubstanz" (evtl. Somatostatin) vermittelte Hemmung der durch Pentagastrin, Histamin oder Insulin-Hypoglykämie ausgelösten Magensäuresekretion und der Pepsin - Freisetzung. Bei Hunden unterdrückt GIP auch die Magenmotorik (23, 57). Im Unterschied zu Versuchen mit Ratten konnte beim Menschen keine Freisetzung von pankreatischem oder enteralem Glucagon nach GIP-Infusion verifiziert werden. GIP blockiert kompetitiv glucagon- oder sekretininduzierte Anstiege von zykl. AMP in der Lipolyse. An der Leber diskutiert man einen glucagonähnlichen Effekt (57).

Basierend auf der frühen Vorstellung, daß die Insulinsekretion unter hormoneller Kontrolle durch die Darmmukosa stehe (29, 159), wurden der Glucosereiz als Sekretionsstimulans für das GIP sowie dessen Wirkung als insulinotropes Agens nachgewiesen (7, 19, 22, 23, 38, 44, 56, 57, 158, 168). Es konnte gezeigt werden, daß der insulinotrope Effekt des GIP erst bei einem Blutzuckerspiegel über einem gewissen Schwellenwert (ca. 100 mg/dl), dann aber entsprechend einem Dosis - Reaktions - Verhältnis zwischen GIP und Insulinsekretion eintritt (23, 44, 56, 57, 168). Als Wirkungsmechanismus diskutiert man eine Induktion der B-Zell - Adenylatzyklase, ausgehend vom C-terminalen Molekülfragment des GIP (23, 168).

Der Prozeß der Glucose-Absorption im Dünndarm nach oraler Glucosezufuhr soll eine deutliche Stimulation der GIP-Sekretion hervorrufen (7, 33, 44). Die Konzentration an immunoreaktivem, im RIA-Verfahren quantitativ bestimmbarem GIP steigt noch stärker und zeitlich ausgedehnter nach Applikation von Triglyceriden. Solche fettinduzierte GIP-Freisetzung beeinflußt die Insulinkonzentration jedoch nur in Gegenwart erhöhter Blutzuckerspiegel (23, siehe oben). Die Infusion oder Stoffwechselstörungen mit erhöhten Konzentrationen von Somatostatin oder Glucagon können durch

direkte Wirkung dieser Hormone auf die GIP produzierenden Zellen die GIP-Reaktion vollständig unterdrücken (44).
Der Basalspiegel des GIP liegt, abhängig vom benutzten RIA-System und vom GIP-Antiserum zwischen 30 und 300 pg/ml (57). Leiden Patienten unter Glucose- oder Fettmalabsorption, chron. Pankreatitis oder unter massiver Steatorrhoe, so wird auf eine Testmahlzeit weniger GIP freigesetzt.
Eine verminderte GIP-Sekretion mißt man auch während später Schwangerschaft und bei nach dem jejunoilealen Bypass-Verfahren operierten Patienten mit primär extremer Fettsucht (44, 57).
Versuchsergebnisse sprechen für die Existenz einer Art von "feedback"-Kontrolle zwischen GIP und Insulin (19, 57). Störungen dieser Feedbackhemmung in Fällen verminderter Insulinreserve und -sekretion führen zu stark erhöhten GIP-Spiegeln bei adipösen Patienten und bei Personen mit pathologischer Glucosetoleranz, z.B. bei Diabetes mellitus (7, 22, 44, 57, 158). Bei Erkrankungen oder chirurgischen Eingriffen im Gastrointestinaltrakt, die mit beschleunigter Magenentleerung oder verstärkter intestinaler Motilität verbunden sind, verzeichnet man ebenfalls vermehrte GIP-Freisetzung nach Glucosestimulation, während in der Regel (außer bei Ulcera duodeni) die Basalspiegel im Normbereich liegen. Dies konnte an Patienten mit B II - Resektion bzw. Vagotomie und Pyloroplastik gezeigt werden (vgl. S.15). Sicher trägt dazu auch die mechanische Stimulation der GIP produzierenden Zellen durch die schnelle Passage der Testmahlzeit bei (10, 44, 57).
Die Freisetzung des GIP aus den endokrinen Darmmukosazellen wird demnach reguliert durch die Zusammensetzung und Menge der aufgenommenen Nahrung, durch die Absorptionsrate, durch nervale Faktoren (Vagus) und durch eine über Insulin bewirkte Feedbackkontrolle. Dem GIP kommt somit auch in der Betrachtung der Ergebnisse aus dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Tierexperiment Bedeutung zu.

1.10 Zusammenhang zwischen KH- und Fettstoffwechsel

Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel hängen eng zusammen und beeinflussen sich gegenseitig. Deswegen wurden in dem Tierexperiment, das mit dieser Arbeit beschrieben wird, neben den Laborparametern des Kohlenhydrat-Stoffwechsels auch die wichtigsten Parameter des Fettstoffwechsels mit untersucht.

RANDLE et al. (1963) nannten das System der Wechselbeziehung innerhalb des Energiestoffwechsels "Glucose - Fettsäure - Zyklus" (41, 196). Dieser Zyklus läßt sich in zwei Phasen untergliedern.

In der Gewebsphase werden Fettsäuren und Glycerin durch Lipolyse aus Glyceriden in Muskel- und Fettgewebe freigesetzt. Glycerin kann in der Leber phosphoryliert werden und steht dann wieder zur Reveresterung mit freien Fettsäuren zur Verfügung. Bei der Lipolyse freigewordene Fettsäuren werden entweder oxidiert oder der Reveresterung zugeführt. Ihre Halbwertszeit im Serum beträgt nur 1 - 4 Minuten (162).

Die Blutphase des Zyklus ist gekennzeichnet durch einen hemmenden Einfluß der Glucose auf die Freisetzung von freien Fettsäuren (FFS) aus dem Fettgewebe. Andererseits hemmen FFS die Glucoseaufnahme in den Muskel. Fällt der Glucosespiegel im Blut ab, so werden verstärkt Fettsäuren aus dem Fettgewebe mobilisiert und der Energieverwertung zur Verfügung gestellt, sodaß auf diese Weise eine Hypoglykämie verhindert wird. Nach einer Mahlzeit steigt der Blutzuckerspiegel, die Fettsäurenmobilisation geht dann zurück. Diese gegenläufigen Schwankungen stabilisieren den Blutglucosespiegel (87, 196).

Das ganze Wechselspiel unterliegt der hormonellen Kontrolle durch Insulin und dessen Antagonisten. Die Hormone wirken über komplizierte Mechanismen auf die Regulation der Lipolyse ein (171).

Die katabolen Gegenspieler des Insulins (STH, Adrenalin, Corticoide, ...) werden an einen spezifischen Rezeptor der Fettzellmembran gebunden (66), wo sie die katalytische Einheit der Adenylzyklase aktivieren. Das darauf vermehrt gebildete 3',5'-AMP stimuliert über eine Proteinkinase die hormonsensitive Triglyceridlipase, welche ihrerseits gespeicherte Triglyceride hydrolysiert (69, 94, 135, 162, 196).
Insulin als antilipolytisches Hormon wird ebenfalls an einen spezifischen Fettzellrezeptor reversibel gebunden (51, 68). Nach einer initialen kurzen Verzögerungsphase, die einer Änderung der Rezeptoraffinität oder einer reversiblen Teilung des Insulin-Rezeptor-Komplexes zugeschrieben wird (86), hemmt Insulin den Anstieg des zykl. AMP. Gleichzeitig wird dieses 3',5'-AMP durch eine insulininduzierte Aktivierung der Phosphodiesterase vermehrt abgebaut, was zu einer Inaktivierung der Proteinkinase und damit des Lipasesystems führt (32, 69, 94). Weil Insulin auch die Reveresterung der FFS antreibt, sinken unter seiner Wirkung die Konzentrationen an FFS und freiem Glycerin im Blut ab (15, 185, 189, 196).

Bleiben alle diese erwähnten komplexen Zusammenhänge, Beziehungen und Regulationsmechanismen innerhalb des Energiestoffwechsels durch gewichtsreduzierende Operationen am Magen unberührt? Können der gastrojejunale Bypass und die Gastroplastik ihren so oft proklamierten stoffwechselschonenden Charakter auch in der Anwendung an primär stoffwechselgesunden Probanden bestätigen?
Mit dem im folgenden beschriebenen Tierexperiment wird diesen Fragen nachgegangen. Dazu wurden die GB- und Gpl-

Operationen an jungen, nicht adipösen Schweinen durchgeführt. Bei den für dieses Tierexperiment ausgewählten Schweinen gleichen Magen-Darm-Physiologie, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel sowie die Nahrungsanforderungen weitgehend denen des Menschen (98). Außerdem eignen sich diese Tiere sehr gut für Stoffwechseluntersuchungen, die mit Magensondierungen und einer Vielzahl von Blutabnahmen verbunden sind.
Die dargestellten Untersuchungen an solchen Schweinen befassen sich speziell mit dem Einfluß gewichtsreduzierender Operationen am Magen auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel und die davon abhängigen Fettstoffwechselparameter. Sie geben Einblick in Resorptionsverhältnisse, hormonelle Regulation und die daraus resultierenden Effekte auf den Energiehaushalt.

2. Untersuchungsgut und Methodik

2.1 Versuchstiere und -einteilung

Von Mai bis Juli 1980 wurden neun junge Göttinger Zwergschweine am Magen operiert. Die Einteilung für die zwei verschiedenen Operationsmethoden erfolgte zufällig.
Bei vier Tieren (Nr.1682, 1684, 1692, 1696) wurde ein gastrojejunaler Bypass (GB) mit Roux-Y-Anastomose angelegt. Das durchschnittliche OP-Gewicht betrug 16,9 ± 1,8 kg.
Die anderen fünf Schweine (Nr.430, 1277, 1638, 1661, 1701) erhielten eine Gastroplastik (Gpl). Sie wogen bei der Operation durchschnittlich 17,8 ± 1,5 kg.
Als Kontrollgruppe dienten fünf weitere Göttinger Zwergschweine, die zunächst nicht operiert wurden (Nr.1882, 1883, 1913, 1936, 1942).
Nach Durchführung der Stoffwechseluntersuchungen an allen drei Versuchsgruppen wurden auch diese Tiere noch am Magen operiert: drei Tiere (Nr.1883, 1936, 1942) mit GB (18,3 ± 4,5 kg), zwei Tiere (Nr.1882, 1913) mit Gpl (18,8 ± 1,8 kg).
Allen vorher stoffwechselgesunden Schweinen wurde nach der Operation eine ausreichende Zeit der Anpassung an die veränderte Organsituation eingeräumt, ehe sie den Stoffwechseluntersuchungen unterzogen wurden.

2.2 Operationsmethoden

Nach einer Zeit von 24 Stunden ohne feste Nahrungszufuhr wurden den Tieren am Operationstag 5 ml Stresnil^{R}(Hoechst), 250 mg Ketanest^{R} und 0,5 ml Atropin injiziert. Nach dem Antransport erhielten die Schweine über einen venösen Zugang an den Ohrvenen 1 ml Rohypnol^{R}(La Roche) und 150 - 250 mg Ketanest^{R} verabreicht. In Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert, wurde den Tieren bei Spontanatmung reiner Sauerstoff zugeführt.

2.2.1 Gastrojejunaler Bypass (Abb.2, S.51)

Nach Öffnung des Abdomens über mediane Oberbauchlaparotomie wird nach Freilegung des Magens mittels des Petz'schen Klammerapparates ein proximales Magenreservoir von nicht mehr als 60 - 80 ml abgeteilt. Durch Diathermie wird der proximale vom distalen Magenteil getrennt. Dabei soll der vordere Vagusast auf der Seite der kleinen Kurvatur erhalten bleiben. Der Überwallung der Schnittlinie (seromuskulär) und des distalen Magenteils folgt die Darstellung der oberen Jejunalschlinge und die Spaltung des Mesenteriums bis zur Aufteilung der Mesenterialgefäße. Das Jejunum wird 20 cm distal des Treitz'schen Bandes durchtrennt und auf der Seite der großen Kurvatur zweireihig in seromuskulärer Naht und Allschichtennaht mit dem proximalen Magenabschnitt vernäht, der zuvor mittels Diathermie auf ein Lumen von max. 5 mm eröffnet worden war. Die Naht der Vorderwand geschieht in typisch invertierender Technik mit Vicryl-4-O-Einzelknopfligaturen.
Die End- zu- Seit- Anastomose zwischen prox. Jejunum und abführender Jejunalschlinge wird ca. 15 cm unterhalb der Gastrojejunostomie in oben beschriebener Nahttechnik angelegt. Nach Überprüfen beider Anastomosen auf Durchgängig-

keit folgt der Verschluß des Mesenterialschlitzes durch Seide-Einzelknopfligaturen. Der distale Magenteil wird großkurvaturseits dextrolateral des Hiatus oesophagei am Zwerchfell fixiert.
Es handelt sich also aufgrund der anatomischen Gegebenheiten beim Schwein (Quercolon retroperitoneal) um eine antecolische Gastrojejunostomie Seit- zu- End mit der oberen, nach Roux-Y ausgeschalteten Jejunumschlinge.

Der Abdominalverschluß erfolgt mit fortlaufender Vicryl-Peritonealnaht, Einzelknopfligaturen der Fascia m.recti, Hautrückstichnähten mit Vitalene-4-0, Nobecutan.

2.2.2 Gastroplastik (Abb.3)

Die Eröffnung des Abdomens und die Darstellung des Magens geschieht in gleicher Weise wie beim gastrojejunalen Bypass. Jedoch werden beim Legen der Klammernaht nahe der kleinen Kurvatur im Petz'schen Klammernähapparat drei Klammern ausgelassen, sodaß kleinkurvaturseits ein Durchtrittslumen von ca. 5 - 10 mm erhalten bleibt. Eine seromuskuläre Überwallungsnaht mit Seideeinzelknopfligaturen erfolgt, um ein Sprengen der Klammernahtreihe zu verhindern. Darnach wird an der großen Kurvatur der obere mit dem unteren Magenteil ebenso vernäht.
Der Bauchdeckenverschluß gleicht dem oben beschriebenen.

Postoperativ folgte für die Tiere beider Versuchsgruppen 4 - 5 Tage Einzeltierhaltung mit freiem Zugang zum Wasser in den ersten drei Tagen. Dann wurde ihnen ein Drittel der üblichen Futtermenge angeboten. In Fällen mit starkem postbrandialem Erbrechen erhielten die Schweine über 3 - 5 Tage zwanzigprozentige Glucoselösung.

Abb. 2:
Gastrojejunaler Bypass

Abb. 3:
Gastroplastik

2.3 Postoperative Stoffwechseluntersuchungen

Entsprechend der Fragestellung mußte ein geeignetes Experiment gewählt werden, das eine gute Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels ermöglicht. Hierzu bot sich ein Glucosetoleranztest an.

2.3.1 Oraler Glucose-Belastungstest

An allen Zwergschweinen wurde ein oraler Glucose-Toleranztest nach einer Nüchternperiode unter Kurznarkose (Ketanest^{R}) vorgenommen. Die Tiere erhielten über eine vorsichtig gelegte Magensonde 1,5 g Glucose pro kg Körpergewicht zugeführt. Dabei fand die Testlösung DEXTRO^{R} O.G.-T. (Boehringer Mannheim) Verwendung, welche in 400 ml Saft ein Oligosaccharid-Gemisch enthält, das nach Hydrolyse im Verdauungstrakt einer Menge von 100 g wasserfreier Glucose entspricht. Je nach Körpergewicht bekamen die Tiere 70 - 130 ml (18 - 33 g Glucose) der Testlösung, durch 100 ml Wasserzusatz noch verdünnt, über die Sonde verabreicht.
Diese Glucosezufuhr kommt der Gabe von 100 g Glucose an einen normalgewichtigen Erwachsenen gleich.
Vor der Glucoseapplikation waren bei jedem Tier zwei Nüchternblutproben entnommen worden. Vom Zeitpunkt der Zufuhr an folgten Blutentnahmen durch Punktion der V.jugularis jeweils nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten.

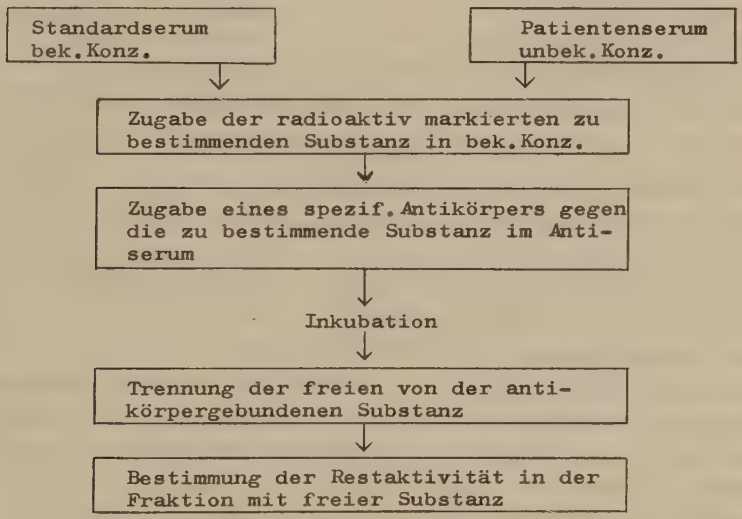
2.3.2 Blutanalysen

Aus den Blutproben wurden im Labor folgende Parameter bestimmt:

- Blutzuckerkonzentration
- Insulinkonzentration
- Konzentration von C-Peptid
- Konzentration an freien Fettsäuren
- Konzentration des freien Glycerins

Die Blutzuckerkonzentration wurde nach der gängigen enzymatischen Glucose-Dehydrogenase (Gluc-DH)-Methode ermittelt.
Der Normalwert beim Menschen liegt bei 3,6 - 5,6 mmol/l bzw. 65 - 100 mg/100 ml im Nüchternblut (161).

Die Serumkonzentrationen von Insulin und C-Peptid konnten durch ein radioimmunologisches Verfahren bestimmt werden.
Allgemeines Testprinzip:



Im einzelnen wurde zur Bestimmung verwendet (Lit.V.30^{R}):

radioaktiv markierte Substanz:

- gereinigtes ^{125}J-Schweineinsulin
- ^{125}J-C-Peptid

spezifisches Antiserum:

- Meerschweinchen-anti-Schweineinsulin-Antiserum
- durch Immunisierung mit synthet.Human-C-Peptid gewonnenes Kaninchen - C-Peptid - Antiserum.

Zur Trennung der freien von der an den spezifischen Antikörper gebundenen Substanz wurden für Insulin und C-Peptid unterschiedliche Methoden angewandt.
Beim Insulin wird der Ag-Ak-Komplex an einem porösen Glaspartikelbestand mit großer Oberfläche und hoher relativer Dichte chemisch immobilisiert (kovalente Bindung). Es resultiert eine außergewöhnlich stabile Antikörperpräparation, was eine schnelle quantitative Trennung ermöglicht.
Beim C-Peptid wurde zur Trennung die Doppelantikörpermethode benutzt. Ein Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin von der Ziege bindet den Ag-Ak-Komplex, sodaß nach Zentrifugation im Überstand das freie C-Peptid verbleibt.

Die Restaktivität in der Fraktion der nicht Ak-gebundenen Substanz wird durch den radioaktiv markierten Anteil (Tracer) hervorgerufen, der in der Konkurrenz mit der im Patientenserum enthaltenen Substanz keine Bindungsstelle am Antikörper besetzen konnte.
Aus Standardkurven, deren Werte gleichzeitig mit den Testseren durch Einsatz von Standardlösungen mit bekannten Substanzkonzentrationen ermittelt werden, kann der Gehalt des Testserums an der zu bestimmenden Substanz gewonnen werden.
Beim Menschen gelten folgende Normalwerte:

Insulin:	10 - 25 uU/ml	(42)
C-Peptid:	710 pmol/l	(30)

Um zu erfahren, wie eventuelle Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel nach diesen Magenoperationen den Fettstoffwechsel beeinflussen, wurden aus den Blutproben noch zwei Serumbestandteile bestimmt, die Auskunft über Lipolyse und Reveresterung geben.

Aussagen über die Konzentration der nicht veresterten freien Fettsäuren im Testserum wurden nach der Duncombe-Methode gewonnen. Durch eine Chloroform-Kupfernitratlösung werden die FFS extrahiert. Sie bilden dann in Triethanolaminpuffer lösliche Kupfersalze, die mit Diethyldithiocarbamat als Komplexbildner einen blaugrünen Chelatkomplex ergeben. Die Intensität der Farbe bzw. die Lichtabsorption durch den Chelatkomplex ist der Konzentration der FFS direkt proportional (185). Beim Menschen beträgt der Normalwert 0,09 - 0,60 mmol/l (18).

Im Unterschied zu dieser kolorimetrischen Methode wurde die Konzentration des freien Glycerins enzymatisch ermittelt.
Reaktionsfolge:

Glycerin + ATP $\xrightleftharpoons{\text{Glycerokinase}}$ Glycerin-3-P + ADP

ADP + PEP $\xrightleftharpoons{\text{Pyruvatkinase}}$ ATP + Pyruvat

Pyruvat + NADH + H $\xrightleftharpoons{\text{LDH}}$ Lactat + NAD

Die bei der Umwandlung von NADH + H zu NAD auftretende Extinktionsabnahme ist direkt proportional der Konzentration an freiem Glycerin (160, 185).

2.4 Statistische Auswertung

In die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen an den neun Tieren der ersten Operationsserie und an den fünf Kontrolltieren einbezogen. Dabei kamen der Ein-Stichproben-t-Test und der t-Test für unverbundene Stichproben nach Student zur Anwendung.
Die Resultate aus dem Versuch mit den in zweiter Serie operierten Schweinen der ursprünglichen Kontrollgruppe werden gesondert angegeben und diskutiert.

3. Ergebnisse

3.1 Blutzuckerkonzentration

Die Blutzuckerkonzentrationen (mg/100ml oder mg/dl) der einzelnen Tiere und die errechneten Mittelwerte können der Tabelle VII (S.57) entnommen werden.
Die Nüchtern-Blutzuckerkonzentration bei den fünf Tieren der Kontrollgruppe beträgt im Durchschnitt 96 ± 22 mg/dl. Nach der Zufuhr der Glucoselösung (1,5g Glc/kg KG) steigt die Zuckerkonzentration in den ersten 15 Minuten um 40 mg/dl, danach etwas langsamer, um dann nach 30 Minuten steil (um 56 mg/dl) auf die Höchstkonzentration, 45 - 60 Minuten nach oraler Zufuhr (nach 60 Min. werden im Mittel 219 ± 91 mg/100ml gemessen), zuzunehmen. Diesem Maximalwert folgt ein nahezu linearer Konzentrationsabfall (ca. 0,5 mg/dl pro min) bis zum Ende der Beobachtungszeit (Abb. 4).

Bei den Tieren mit gastrojejunalem Bypass verläuft die Blutzuckerkurve (Abb.4, S.58) in ähnlicher Form wie bei der Kontrollgruppe: einphasig Anstieg auf Maximalkonzentration mit folgender Konzentrationsabnahme. Bei einem nur gering variierenden Nüchternblutzucker (89 ± 7 mg/dl) ist der Initialanstieg bei den GB-Tieren jedoch viel ausgeprägter. Die Änderung der Konzentrationen nach 30 und 45 Minuten zeigt gegenüber den Werten nach 15 bzw. 30 Minuten Signifikanz ($p < 0,005$ bzw. $p < 0,05$).
Der Maximalwert der Kurve (391 ± 88 mg/100ml) liegt nach 90 Minuten zeitlich später als bei der Kontrollgruppe.

Tabelle VII

Einzel- und Mittelwerte der Blutzuckerkonzentration

in den Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahme

in mg / 100 ml

Tier	Zeitpunkt / min										
	0_1	0_2	$\bar{0}$	15	30	45	60	90	120	150	180
Kontr.											
1882	86	92	89	112	123	222	204	165	139	135	130
1883	128	134	131	122	117	95	97	115	137	164	159
1913	98	90	94	133	135	184	180	204	208	177	152
1936	73	71	72	238	236	276	284	274	268	251	228
1942	90	93	92	95	154	267	328	282	225	154	126
$\bar{x}$	95	96	96	140	153	209	219	208	195	176	159
$\pm s_x$	21	23	22	57	49	74	91	71	57	45	41
GB											
1682	90	95	93	203	300	312	317	373	368	384	344
1684	74	99	87	246	300	335	320	290	282	270	270
1692	80	80	80	106	266	376	424	504	488		
1696	94	93	94	122	272	353	382	396	389	355	303
$\bar{x}$	85	92	89	169	285	344	361	391	382	336	306
$\pm s_x$	9	8	7	67	18	27	52	88	85	59	37
Gpl											
430	70	82	76	95	87	159	147	182	221	222	198
1277	84	92	88	100	123	145	181	185	210	221	254
1638	71	78	75	112	112	144	197	257	243	262	299
1661	115	115	115	122	117	129	140	143	168		
1701	101	105	103	108	106	107	106	172	199	269	262
$\bar{x}$	88	94	91	107	109	137	154	188	208	244	253
$\pm s_x$	20	16	17	11	14	20	36	42	28	26	42

$\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm s_x$ = empir. Standardabweichung

Im statistischen Vergleich der Ergebnisse dieser Tiere mit GB mit den Kontrolltieren ist der Unterschied nach 30 bzw. 45 Minuten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,005$ bzw. $p < 0,02$ und ab 60 Minuten mit abnehmender Fehlerwahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ (60'), $p < 0,02$ (90') und $p < 0,01$ (120') auf $p < 0,005$ (150' und 180') gesichert.

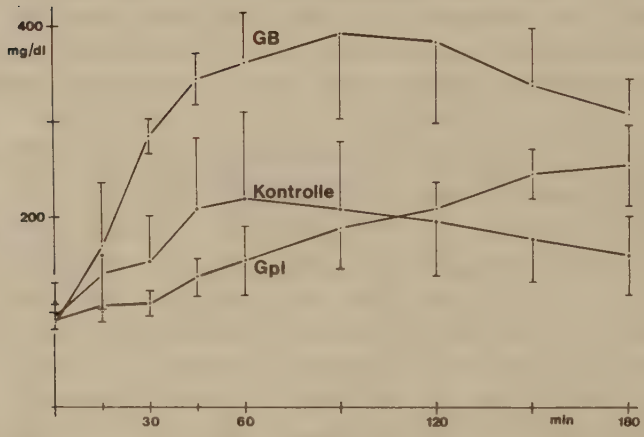


Abb.4: Verlauf der mittleren Blutzuckerkonzentration in den Versuchstiergruppen nach oraler Glucosezufuhr

In der Versuchstiergruppe mit Gastroplastik steigt die Blutzuckerkonzentration - in den ersten 15 Minuten und nach 30 Min. signifikant ($p < 0,05$) - bis zum Ende der Untersuchung in nur gering von einer Geraden abweichender Weise an: ca. 0,9 mg/100ml pro min.
Im Vergleich der drei Tiergruppen stellt dies die geringste Konzentrationszunahme in der ersten Stunde nach Glucosezufuhr dar, weshalb der Unterschied zwischen den Werten der GB-Tiere und denen der Gpl-Tiere von der 30. zur 60. Minute sogar mit $p < 0,001$ signifikant wird, mit ansteigender Kurve der Gpl-Tiere dann im Signifikanzniveau wieder abnimmt (nach 90 und 120 Min. $p < 0,005$, nach 150 Min. $p < 0,05$).
Bei der letzten Blutentnahme (nach 180 Min.) läßt sich die Zuckerkonzentration der GB-Gruppe nicht mehr signifikant von der Gpl-Gruppe unterscheiden. Dafür ist die Differenz zwischen Gpl- und Kontrollgruppe nach 150 bzw. 180 Min. mit $p < 0,05$ bzw. 0,01 statistisch gesichert.

Man erhält interessante Ergebnisse auch aus dem Vergleich der mittleren kumulierten Blutzuckerkonzentrationen. Sie werden ermittelt durch rechnerische Vervollständigung aller Viertelstundenmeßwerte (Mittelwerte zweier 30 Min.-Intervall-Messungen) und Mittelwertbildung aus den addierten 15 Min.-Intervalldaten der Einzeltiere. So wird eine ausreichende Annäherung des Integrals unter der Konzentrationskurve erzielt (Tab. VIII, Abb. 5).
Sowohl nach der ersten ($p < 0,005$), nach der zweiten ($p < 0,005$) als auch nach der dritten Stunde ($p < 0,01$) liegen die errechneten Blutzuckermengen im Blut der GB-Tiere signifikant über denen der Kontrolltiere.
Betrachtet man die in drei Einstunden-Abschnitte aufgeteilten Flächen unter der Glucosekonzentrationskurve, so wird rechnerisch bestätigt, daß die Integralflächen

Tabelle VIII

Mittlere kumulierte Blutzucker- und Insulinkonzentration in 60 min-Intervallen mit Differenzwerten

Glucosekonz. in mg/100 ml, Insulinkonz. in pmol/l

	0	Diff	60	Diff	120	Diff	180
Kontr.							
Gluc. $\bar{\Sigma}_x$	96	720	816	819	1635	688	2323
$\pm s\,\bar{\Sigma}_x$	22		209		466		589
Ins. $\bar{\Sigma}_x$	184	882	1066	797	1863	829	2692
$\pm s\,\bar{\Sigma}_x$	50		425		871		1031
GB							
Gluc. $\bar{\Sigma}_x$	89	1158	1247	1535	2782	1163	3945
$\pm s\,\bar{\Sigma}_x$	42		30		315		354
Ins. $\bar{\Sigma}_x$	196	1605	1801	657	2458	1064	3522
$\pm s\,\bar{\Sigma}_x$	64		752		756		171
Gpl							
Gluc. $\bar{\Sigma}_x$	91	508	599	765	1364	1010	2374
$\pm s\,\bar{\Sigma}_x$	17		49		161		234
Ins. $\bar{\Sigma}_x$	160	455	615	457	1072	462	1534
$\pm s\,\bar{\Sigma}_x$	39		104		159		238

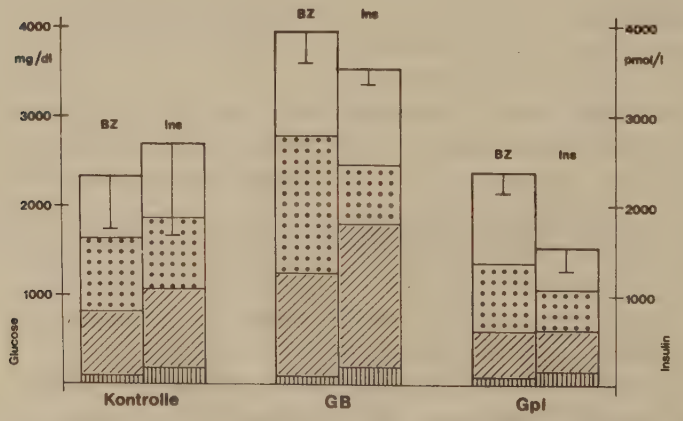


Abb. 5: Mittlere, über die Versuchsdauer kumulierte Blutzucker- und Insulinkonzentrationen in den Tiergruppen, aufgegliedert in Einstunden-Abschnitte; Nüchternspiegel; 1.Std., 2.Std., 3.Std. nach Glucosezufuhr

der ersten und dritten Stunde gleich groß sind (vgl. Tab. VIII: Diff.). Die Glucosemenge in der zweiten Stunde übersteigt diese Werte um ein Drittel. Bei den Kontrolltieren kann dagegen in der zweiten Stunde ein im Vergleich zur ersten nur um 14 % erhöhter Wert errechnet werden.

Gegenüber der Gpl-Gruppe ist der Integralunterschied in allen drei Stundenabschnitten signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p 0,001. Abb.5 zeigt erneut die Erhöhung des Glucosespiegels zum Ende der Beobachtungsperiode in der Gpl-Gruppe. In den Differenzwerten erkennt man eine kontinuierliche Steigerung der gemessenen Blutzuckermenge um ca. 250 mg/dl pro Stunde.
Die Kurvenintegrale von Gpl- und Kontrollgruppe unterscheiden sich nicht signifikant. Die mittleren Endsummen der beiden Gruppen sind annähernd gleich (Tab. VIII).

3.2 Insulinkonzentration im Serum

Die Ergebnisse der Insulinbestimmungen enthält Tabelle IX (Seite 62).
Die Insulinkonzentrationskurve der Kontrollgruppe zeigt einen zweiphasigen Verlauf. Die beiden Sekretionsmaxima treten 45 bzw. 150 Min. nach Glucosezufuhr auf. Dabei liegt das erste Maximum (265 ± 135 pmol/l) höher als das zweite (216 ± 74 pmol/l).
Nur geringe Konformität im Verlauf der Insulinkonzentration unter den Tieren bedingt mit hoher empirischer Standardabweichung behaftete Mittelwerte, weshalb Konzentrationsveränderungen während der dreistündigen Beobachtungszeit statistisch nicht gesichert werden können (Abb. 6).

Tabelle IX

Einzel- und Mittelwerte der Seruminsulin-Konzentration in den Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahme in pmol/l

Tier Nr.	Zeitpunkt / min										
	0_1	0_2	$\bar{0}$	15	30	45	60	90	120	150	180
Kontr.											
1882	154	133	144	119	182	287	175	182	147	147	140
1883	217	280	249	175	189	140	140	119	126	133	126
1913	196	203	200	259	280	364	210	161	182	280	189
1936	119	133	126	119	98	112	105	105	147	224	329
1942	196	210	203	238	308	420	490	399	392	294	210
$\bar{x}$	176	192	184	182	211	265	224	193	199	216	199
$\pm s_x$	39	62	50	65	84	135	154	119	110	74	81
GB											
1682	154	329	242	574	518	378	287	168	175	217	294
1684	147	266	207	595	707	616	336	126	112	112	112
1692	112	91	102	126	175	147	168	168	140		
1696	245	217	231	497	574	420	301	154	140	175	168
$\bar{x}$	165	226	196	448	494	390	273	154	142	168	191
$\pm s_x$	57	101	64	219	227	193	73	20	26	53	93
Gp1											
430	126	133	130	98	112	133	126	140	140	154	140
1277	147	182	165	126	119	140	126	105	126	119	119
1638	140	126	133	98	63	98	84	84	84	105	84
1661	133	161	147	119	105	98	105	105	133		
1701	203	245	224	140	126	154	105	126	112	77	105
$\bar{x}$	150	169	160	116	105	125	109	112	119	114	112
$\pm s_x$	31	48	39	18	25	25	18	22	22	32	24

$\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm s_x$ = empir. Standardabweichung

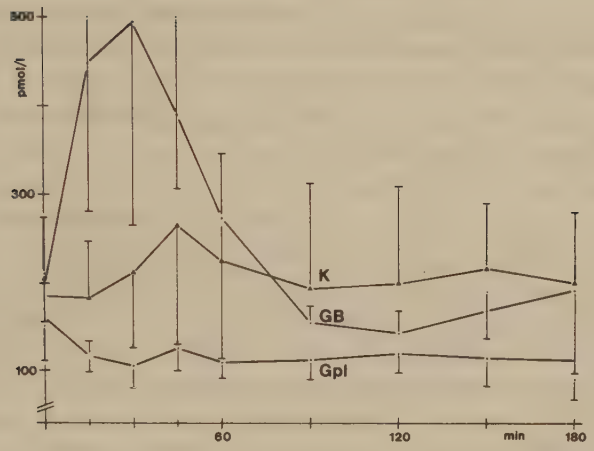


Abb.6: Verlauf der mittleren Insulinkonzentration in den Versuchstiergruppen nach oraler Glucosezufuhr

Die nach dem GB-Verfahren operierten Tiere zeigen einen eindeutig einphasigen Kurvenverlauf der ermittelten Insulinkonzentrationen.
Sofort nach Glucosezufuhr steigt das Insulin auf den Maximalwert von 494 ± 227 pmol/l, nach 30 Min. gemessen. Recht schnell sinkt die Konzentration ($p < 0,05$ bei 60 Min. und $p < 0,005$ bei 90 Min.) danach um im Mittel 3,7 pmol/l pro Minute auf Werte, die nach 120 Min. (142 ± 26 pmol/l) unter dem Nüchternspiegel von 196 ± 64 pmol/l liegen.
Zum Ende der Untersuchungszeit nähert sich die Konzentration wieder dem Basalwert (Abb.6).

Im Vergleich mit den Kontrolltieren sind nur die Unterschiede in der Insulinkonzentration während der ersten 30 Min. nach der Stimulation mit $p < 0,05$ statistisch signifikant.

Auch der Insulinverlauf bei den Gastroplastik-Tieren unterscheidet sich von den anderen Gruppen. Ausgehend vom Hungerzustand (160 ± 39 pmol/l) fällt die Insulinkonzentration im Blut zunächst ab ($p < 0,01$). Von einem wenig markanten Hochpunkt (125 ± 25 pmol/l) fällt die Kurve wieder auf Werte um 110 pmol/l zurück. In dieser Größenordnung bleibt die Insulinkonzentration bis zum Versuchsende konstant. Man verzeichnet deshalb signifikante Unterschiede zur GB-Gruppe während deren Anstiegsphase mit $p < 0,02$ in der 15. Min. und $p < 0,01$ nach 30 Minuten. Auch im Zuge der abnehmenden Insulinsekretion bei den GB-Tieren lassen sich Unterschiede noch mit $p < 0,02$ (45'), $p < 0,005$ (60') und $p < 0,02$ (90') statistisch sichern.

Ein Vergleich der Insulinkurven von Gpl- und Kontrollgruppe zeigt, daß die Gpl-Insulinspiegel über die ganze Versuchsdauer niedriger liegen. Nur bei der 30 Min.- und 150 Min.-Bestimmung lassen sich die Ergebnisse mit jeweils $p < 0,05$ signifikant trennen.

Abb.5 (s.60) verdeutlicht auch die mittleren kumulierten Insulinspiegel in Relation zum Integral der Blutglucosekonzentration in den Vergleichsgruppen. Entsprechend den geringen Schwankungen der integrierten Glucosekonzentration bei den Kontrolltieren in den gewählten Einstunden-Abschnitten variiert auch die Insulinausschüttung nur wenig (vgl. Tab.VIII, S.60).

Die Insulinsekretion der Tiere mit Gastroplastik bleibt in allen drei Intervallen konstant niedrig. Deswegen lassen sich Unterschiede zur GB-Gruppe nach einer Stunde mit

$p < 0,01$, nach zwei Stunden mit $p < 0,005$ und am Ende mit $p < 0,001$ statistisch sichern.
Die starke Insulinfreisetzung in der ersten Stunde nach dem Glucosereiz bei den GB-Tieren läßt sich in Abb.5 deutlich erkennen.

3.3 C-Peptid-Konzentration

Die Analyseergebnisse dieses Blutparameters, der eine sichere Aussage über die Sekretionskapazität der B-Zellen im Pankreas zuläßt, sind auf Seite 66 tabelliert (Tab. X).

Die C-Peptid-Konzentration in der Kontrollgruppe fällt unmittelbar nach der Glucosestimulation auf einen Minimalwert von 1091 ± 360 pmol/l ab. Es folgt eine Konzentrationszunahme bis zum Maximalspiegel (1308 ± 406 pmol/l), 60 Min. nach Untersuchungsbeginn. Darnach sinkt der Polypeptidspiegel bis zur 150. Minute auf einen Wert nahe dem Minimalwert (s.o.), um dann zum Ende der Versuchszeit wieder in die Größenordnung des Nüchternspiegels (1258 ± 281 pmol/l) zu gelangen. Die große Varianz zwischen den fünf Kontrolltieren erlaubt keine Signifikanzangabe (Abb.7, S.67).
Nach gastrojejunalem Bypass zeigen die Schweine einen ausgeglicheneren Konzentrationsverlauf des "connecting-peptides" (Abb.7). Einem Initialabfall folgt ein nicht ganz kontinuierlicher langsamer Konzentrationsanstieg auf den Endwert von 739 ± 16 pmol/l. Aus diesem Verlauf fallen die Bestimmungswerte der 45. und 120. Minute durch erhöhte Konzentration heraus. Deshalb unterscheidet sich der 150 Min.-Spiegel vom 120 Min.-Wert ($p < 0,05$) wie auch vom 180 Min.-Wert ($p < 0,05$) signifikant.

Tabelle X

Einzel- und Mittelwerte der C-Peptid-Konzentration

in den Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahme

in pmol/l

Tier Nr.	Zeitpunkt / min										
	0_1	0_2	$\bar{0}$	15	30	45	60	90	120	150	180
Kontr.G											
1882	1247	1607	1427	1330	1385	1385	1773	1524	1413	1440	1302
1883	1053	1247	1150	831	870	942	1025	1025	914	970	997
1913	1579	1579	1579	1551	1662	1607	1579	1551	1579	1385	1828
1936	886	803	845	665	776	803	776	693	609	665	831
1942	1302	1274	1288	1080	1163	1219	1385	1191	1136	1108	1191
$\bar{x}$	1213	1302	1258	1091	1191	1191	1308	1197	1130	1114	1230
$\pm s_x$	263	325	281	360	347	326	406	359	387	317	380
GB											
1682	693	693	693	665	609	665	637	693	748	693	748
1684	637	637	637	609	609	582	720	665	693	665	748
1692	776	665	721	609	609	582	554	554	803		
1696	637	693	665	554	609	770	609	665	665	693	720
$\bar{x}$	686	672	679	609	609	650	630	644	727	684	739
$\pm s_x$	66	27	36	45	0	89	69	62	61	16	16
Gpl											
430	776	831	804	831	776	886	914	886	886	942	886
1277	803	776	790	748	693	776	748	720	582	526	609
1638	665	693	679	693	720	720	693	720	720	914	720
1661	748	776	762	720	693	665	693	748	859		
1701	776	831	804	859	859	831	831	859	886	776	970
$\bar{x}$	754	781	768	770	748	776	776	787	787	790	796
$\pm s_x$	53	57	53	72	71	87	96	80	134	190	162

$\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm s_x$ = empir. Standardabweichung

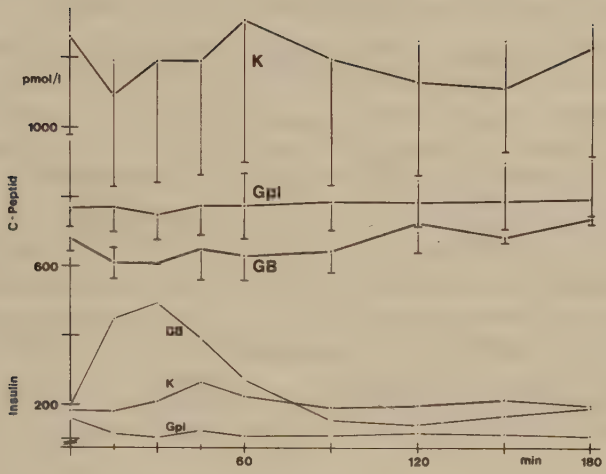


Abb.7: Verlauf der mittleren C-Peptidkonzentration in den Versuchstiergruppen nach oraler Glucosezufuhr; dazu unten der Insulinkonzentrationsverlauf

Im Vergleich mit dem Konzentrationsverlauf bei der Kontrollgruppe ist die Differenz in der absoluten C-Peptid-Konzentration augenfällig. Bereits der Unterschied der Nullwerte läßt sich mit $p < 0.005$ statistisch sichern. Trotz initialer Spiegelsenkung bleiben die Wertdifferenzen zwischen den Gruppen mit $p < 0.05$ (15'), sodann bis zur 90.Min. mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,02$ bestehen. Keine signifikanten Unterschiede sind dann in der zweiten Versuchshälfte noch zu verzeichnen.
Die C-Peptid-Konzentration der Gastroplastik-Tiere verändert sich während der dreistündigen Untersuchungszeit kaum. Außer einer kleinen Konzentrationssenkung 30 Min.

Tabelle XI

Mittlere kumulierte C-Peptid-Konzentration

in 60 min-Intervallen mit Differenzwerten in pmol/l

	0	Diff	60	Diff	120	Diff	180
Kontr. $\bar{\Sigma}_x$	1258	4781	6039	4743	10782	4638	15420
$\pm s_{\bar{\Sigma}_x}$	281		1684		3170		4508
GB $\bar{\Sigma}_x$	679	2498	3177	2695	5872	2896	8768
$\pm s_{\bar{\Sigma}_x}$	36		82		177		185
Gpl $\bar{\Sigma}_x$	768	3070	3838	3141	6979	3236	10215
$\pm s_{\bar{\Sigma}_x}$	53		343		676		1274

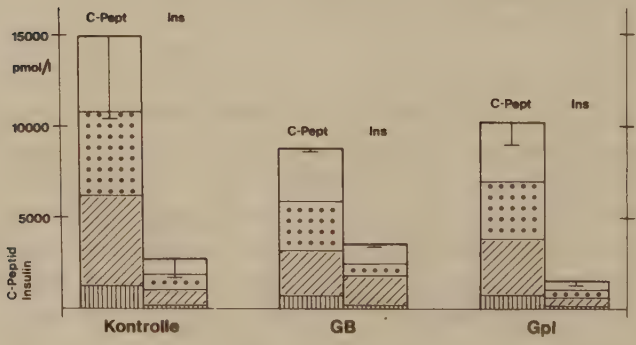


Abb.8: Mittlere, über die Versuchsdauer kumulierte C-Peptid- und Insulinkonzentrationen in den Tiergruppen, aufgegliedert in Einstunden-Abschnitte; Nüchternspiegel; Sekretion in der 1.Std., in der 2.Std., in der 3.Std. nach Glucosezufuhr

nach Glucosestimulation bleibt der Peptidspiegel auf einem Level von ca. 770 pmol/l nahezu konstant (Abb.7). Verglichen mit der Kontrollgruppe liegt auch hier der Nüchternwert signifikant ($p < 0,005$) niedriger. Dies gilt auch in der zweiten und dritten halben Stunde (30 - 90 Min.: $p < 0,05$).
Trotz der relativ geringen Differenz der Nüchternwerte von GB- und Gpl-Gruppe (89 pmol/l) unterscheiden sich diese Werte signifikant ($p < 0,05$).
Die höheren C-Peptid-Spiegel der Gpl-Gruppe sind gegenüber den GB-Werten bei der 15 Min.- und 30 Min.-Bestimmung ebenfalls gesichert (je $p < 0,01$). Dasselbe läßt sich über die 60- und 90-Minuten-Analysen aussagen (je $p < 0,05$).

Unterschiede zwischen den Tiergruppen in der Gesamt-C-Peptid-Sekretion lassen sich in Abb.8 (vgl. Tab.XI) an der Höhe der Säulen ablesen.
Nach einer Stunde Versuchsdauer wird in der Kontrollgruppe signifikant mehr C-Peptid aus den B-Zellen des Pankreas als in der GB- ($p < 0,02$) und Gpl-Gruppe ($p < 0,05$) registriert. Auch nach der zweiten und dritten Stunde ist das Integral unter der Kontrollkurve größer als das der Kurve der bypassoperierten ($p < 0,02$ bzw. $p < 0,05$) und der Gastroplastik-Tiere ($p < 0,05$ nach 120 Min.). Ein Vergleich der beiden operierten Tiergruppen untereinander zeigt eine statistisch gesicherte ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,02$) höhere C-Peptid-Sekretion eine und zwei Stunden nach Glucoseapplikation in der Gastroplastik-Gruppe.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen Insulin- und C-Peptid-Konzentrationsverlauf sowie das molare Verhältnis der beiden Peptide lassen sich in Abb.7 (S.67) erkennen.
Die C-Peptid-Konzentrationsgipfel folgen immer zeitversetzt auf die maximale Insulinsekretion (0,5 - 1 Stunde später).
In der Kontrollgruppe korrelieren die Konzentrations-

abnahmen von Insulin (45 - 120') und C-Peptid (60 - 150') mit r = 0,99 ($p < 0,01$) signifikant.
Das molare Verhältnis der Konzentrationen von Insulin zu C-Peptid beträgt in der GB-Gruppe im Mittel 1 : 3,0, bei der Gpl-Gruppe durchschnittlich 1 : 6,6 und bei den Kontrolltieren 1 : 5,8.

3.4 Freie Fettsäuren und freies Glycerin

Eine grobe Aussage über den Fettstoffwechsel und mögliche Veränderungen durch die Auswirkung einer veränderten Kohlenhydrat-Stoffwechsellage nach den beschriebenen Operationsverfahren soll die Bestimmung der beiden Serumbestandteile freie Fettsäuren (FFS) und freies Glycerin erlauben.

Die Konzentrationsverläufe der beiden Parameter verhalten sich in der GB- und Kontrollgruppe gleich (Tab.XII und Tab.XIII, Abb.9 und Abb.10).
Die ersten 60 Minuten nach Glucoseapplikation fallen durch inverse Kurvenverläufe auf. Einem signifikanten Initialanstieg des freien Glycerins bis zur 15. Minute (für GB $p < 0,05$, für K $p < 0,02$) mit folgendem Konzentrationsabfall bis zur 60. Minute steht eine gesicherte Abnahme des Spiegels an freien Fettsäuren in den ersten 15 Minuten (für GB $p < 0,005$, für K $p < 0,05$) mit darauffolgendem Anstieg gegenüber. So besteht an den Schnittpunkten der Kurven - ca. 10 Minuten nach Glucoseapplikation und nach einer Versuchsdauer von ca. 60 Min. in der GB-Gruppe bzw. 40 Min. bei den Kontrolltieren - ein äquimolares Verhältnis von freiem Glycerin zu FFS.
Nach der ersten Stunde steigt bei beiden Parametern die Konzentration an. In beiden Gruppen (GB und K) erreicht der Spiegel an FFS höhere Werte als das freie Glycerin. Dies ist bei den GB-Tieren ausgeprägter. Dort läßt sich eine signifikante Zunahme der FFS nach 90 Min. ($p < 0,02$) verzeichnen.

Tabelle XII

Einzel- und Mittelwerte der Konzentration an freien Fettsäuren in den Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahme in mmol/l

Tier Nr.	Zeitpunkt / min										
	0_1	0_2	$\bar{0}$	15	30	45	60	90	120	150	180
Kontr.											
1882	0,4	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
1883	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,7	0,6	0,7
1913	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4
1936	0,5	0,4	0,5	0,2	0,3	0,2	0,4	0,7	0,6	0,6	0,4
1942	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3
$\bar{x}$	0,34	0,32	0,33	0,22	0,30	0,32	0,36	0,46	0,48	0,46	0,44
$\pm s_x$	0,11	0,08	0,09	0,08	0,10	0,11	0,09	0,18	0,19	0,17	0,15
GB											
1682	0,4	0,3	0,4	0,1	0,2	0,1	0,2	0,4	0,5	0,4	0,4
1684	0,4	0,3	0,4	0,2	0,2	0,1	0,2	0,6	0,7	0,8	0,8
1692	0,4	0,4	0,4	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6		
1696	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,4	0,4	0,4	0,4
$\bar{x}$	0,35	0,30	0,33	0,13	0,18	0,15	0,25	0,48	0,55	0,53	0,53
$\pm s_x$	0,10	0,08	0,09	0,05	0,05	0,10	0,10	0,10	0,13	0,23	0,23
Gpl											
430	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,6	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8
1277	0,4	0,3	0,4	0,5	0,7	1,1	1,2	1,3	1,4	1,6	1,6
1638	0,5	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8
1661	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7		
1701	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,4	0,5	0,6	0,8	0,8	0,9
$\bar{x}$	0,32	0,30	0,32	0,36	0,48	0,62	0,72	0,82	0,90	1,0	1,03
$\pm s_x$	0,13	0,12	0,13	0,18	0,22	0,31	0,31	0,31	0,28	0,40	0,39

$\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm s_x$ = empir. Standardabweichung

Tabelle XIII

Einzel- und Mittelwerte der Konzentration an freiem Glycerin in den Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Blutentnahme in mmol x 10^{-3}/l (umol/l)

Tier Nr.	Zeitpunkt / min										
	0_1	0_2	$\bar{0}$	15	30	45	60	90	120	150	180
Kontr.											
1882	62	65	64	309	194	198	217	252	314	318	361
1883	176	194	185	582	411	252	179	234	305	368	362
1913	241	230	236	225	290	194	210	348	405	450	407
1936	124	121	123	596	550	615	582	619	545	517	456
1942	106	96	101	448	387	199	134	106	88	83	77
$\bar{x}$	142	141	142	432	366	292	264	312	331	347	333
$\pm s_x$	69	69	69	164	134	182	181	192	167	166	148
GB											
1682	57	90	74	256	224	183	126	159	186	243	275
1684	53	122	88	399	330	269	216	251	318	444	464
1696	80	75	78	448	472	392	350	407	374	419	397
$\bar{x}$	63	96	80	368	342	281	230	272	293	369	379
$\pm s_x$	15	24	7	100	124	105	113	125	97	110	96
Gpl											
430	41	41	41	91	101	183	187	186	199	224	254
1277	73	65	69	192	236	278	309	348	415	544	641
1638	92	98	95	373	438	554	529	531	528	531	244
1701	107	99	103	677	594	588	631	392	490	493	582
$\bar{x}$	78	76	77	333	342	401	414	364	408	448	430
$\pm s_x$	29	28	28	257	218	201	202	142	147	151	211

$\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm s_x$ = empir. Standardabweichung

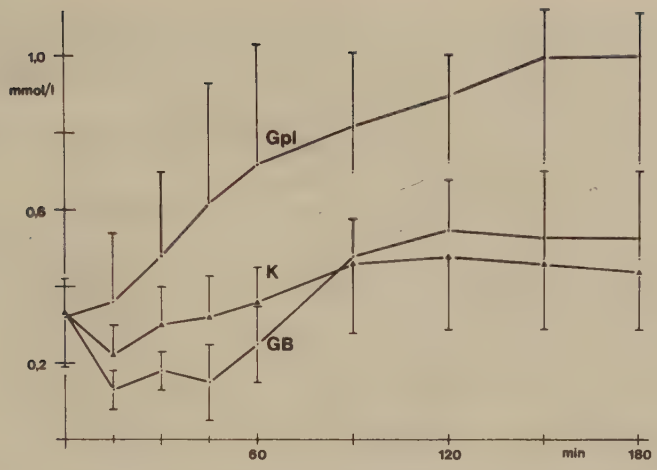


Abb.9: Verlauf der mittleren Plasmakonzentration an freien Fettsäuren (FFS) in den Versuchstiergruppen nach oraler Glucosezufuhr

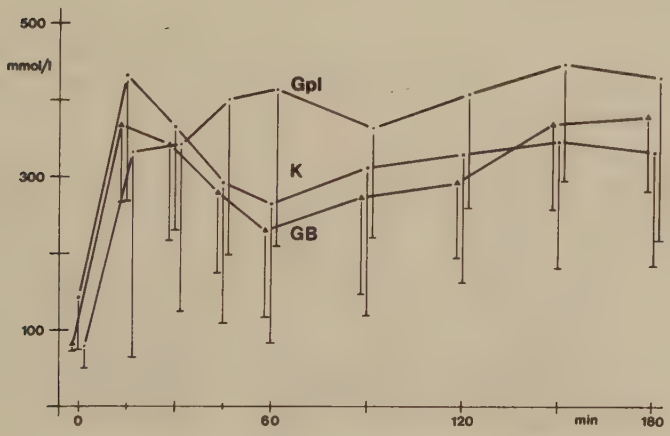


Abb.10: Verlauf der mittleren Plasmakonzentration an freiem Glycerin in den Versuchstiergruppen nach oraler Glucose-zufuhr

In der Gastroplastik-Versuchsgruppe fällt sofort der Konzentrationsverlauf der FFS ins Auge (Abb.9). Man erkennt, ausgehend vom Nüchternspiegel (0,32 ± 0,13 mmol/l), eine fortlaufende Steigerung auf den Höchstwert von 1,03 ± 0,39 mmol/l nach 180 Minuten. Die Zunahmen sind jedoch in keinem Bereich signifikant.
Statistisch sichern läßt sich die höhere FFS-Konzentration der Gpl-Tiere gegenüber den GB-Tieren in der ersten Stunde nach Glucosezufuhr (je $p < 0,05$) sowie bei der Bestimmung nach 120 Minuten ($p < 0,05$).
Mit der gleichen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % unterscheiden sich die FFS-Spiegel der Gpl- von der Kontrollgruppe nach 45, 60, 120 und 150 Minuten. Bei der letzten Analyse (180') ist der Unterschied auf dem 2 %-Niveau signifikant.
Das freie Glycerin schwankt bei den Gpl-Tieren nach einem steilen Initialanstieg mit leicht zunehmender Tendenz um eine Konzentration von ca. 410 umol/l über die ganze Versuchsdauer.

Auch im Vergleich der mittleren kumulierten Konzentrationen (Tab.XIV, Abb.11) kommt der hohe FFS-Spiegel in der Gpl-Versuchsgruppe zum Ausdruck. Er liegt nach 120 Minuten mit $p < 0,05$, nach 180 Min. mit $p < 0,02$ über dem der Kontrollgruppe und überwiegt nach der ersten und zweiten Versuchsstunde mit $p < 0,05$ den FFS-Spiegel der GB-Gruppe signifikant. In Abb.11 erkennt man auch deutlich die Zunahme der FFS im Blut der Gpl-Schweine gegen Ende der Beobachtungszeit. Gleichzeitig sieht man, daß auch die mittlere kumulierte Glycerinkonzentration in der Gpl-Gruppe am höchsten ist. Die Tiere mit gastrojejunalem Bypass unterscheiden sich sowohl in der mittleren Endsumme der FFS-Konzentrationen wie auch in derjenigen von freiem Glycerin nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

Tabelle XIV

Mittlere kum. Konzentration an freiem Glycerin u. freien Fettsäuren in 60 min-Intervallen mit Differenzwerten in mmol/l

		0	Diff	60	Diff	120	Diff	180
Kontr. Glyc.	$\bar{\Sigma}x$	0,142	1,354	1,496	1,254	2,750	1,359	4,109
	$\pm s\,\Sigma x$	0,069		0,589		1,216		1,748
FFS	$\bar{\Sigma}x$	0,33	1,23	1,56	1,82	3,38	1,80	5,18
	$\pm s\,\Sigma x$	0,09		0,41		0,96		1,55
GB Glyc.	$\bar{\Sigma}x$	0,080	1,221	1,301	1,101	2,402	1,452	3,854
	$\pm s\,\Sigma x$	0,007		0,439		0,883		1,222
FFS	$\bar{\Sigma}x$	0,33	0,72	1,05	1,90	2,95	1,95	4,90
	$\pm s\,\Sigma x$	0,09		0,29		0,63		1,49
Gpl Glyc.	$\bar{\Sigma}x$	0,077	1,490	1,567	1,549	3,116	1,746	4,862
	$\pm s\,\Sigma x$	0,028		0,893		1,423		1,849
FFS	$\bar{\Sigma}x$	0,32	2,18	2,50	3,35	5,85	4,56	10,41
	$\pm s\,\Sigma x$	0,13		1,04		2,16		3,48

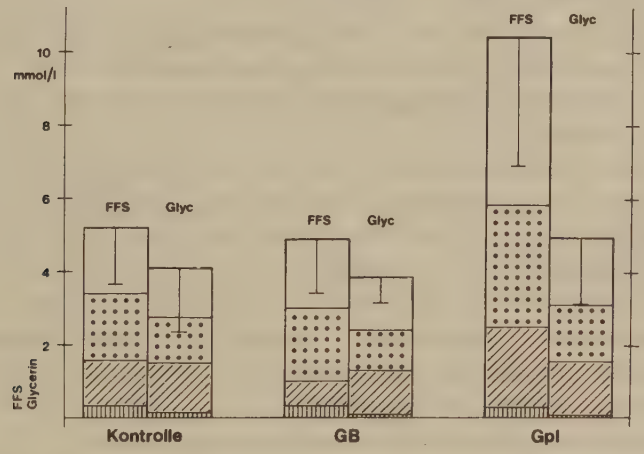


Abb. 11: Mittlere, über die Versuchsdauer kumulierte Konzentrationen an freien Fettsäuren (FFS) und freiem Glycerin in den einzelnen Tiergruppen, aufgegliedert in Einstunden-Abschnitte; ▥ Nüchternspiegel; ▨ in der 1.Std., ● ● in der 2.Std., ▭ in der 3.Std. nach Glucosezufuhr

3.5 Stoffwechseluntersuchungen an den später operierten Tieren der vorherigen Kontrollgruppe

Im folgenden werden die Analysenergebnisse dargestellt, die bei Blutprobenentnahmen während eines oralen Glucose-Toleranztestes (1,5 g Glc/kg KG) an den Zwergschweinen gewonnen wurden, die im bisher beschriebenen Versuch als Kontrolltiere gedient hatten. Von diesen fünf Schweinen wurden drei gemäß dem oben beschriebenen GB-Verfahren, zwei Tiere entsprechend dem Gpl-Verfahren später auch noch operiert.

Wegen ihres höheren Alters und auch größeren Gewichts (18,5 ± 3,3 kg bei OP) bestanden bei diesen Tieren für den O.G.T.T. nicht mehr die gleichen Ausgangsbedingungen wie bei den Tieren der ersten Versuchsserie. Deshalb sind sie nicht in die statistische Versuchsauswertung einbezogen worden. Die Analysenergebnisse werden separat angeführt (Tab.XV und Tab.XVI).

Die Konzentrationsverläufe der Blutbestandteile aus den Bestimmungen dieser zweiten Versuchsserie kann man - soweit interpretationsrelevant - in Abb.12 und Abb.13 erkennen (S.79).

Einige Unterschiede fallen beim Vergleich mit den Ergebnissen aus der ersten Serie auf. Bei den nach dem GB-Verfahren operierten Tieren geht die mittlere Blutzuckerkonzentration von einem höheren Nüchternwert (116 ± 35 mg/100 ml) aus, erreicht schon nach 60 Min. den Maximalwert (90 Min. bei 1.Serie) in gleicher Größenordnung und sinkt nach steilerem Abfall auf einen niedrigeren Endwert (212 ± 114 mg/100 ml).

Die Mittelwerte der Insulinkonzentration zeigen - ausgehend von niedrigerem Nullwert - schon bei 15 Min. ein höheres, bei 150 Min. ein weiteres Maximum.

Tabelle XV

Analysenergebnisse bei nach dem GB-Verfahren operierten Versuchstieren der vorherigen Kontrollgruppe

Anal.	Tier	Zeitpunkt / min								
		$\bar{0}$	15	30	45	60	90	120	150	180
Blut-gluc. mg/100ml	1883	156	177	236	355	371	295	218	186	152
	1936	96	153	260	362	488	503	467	419	343
	1942	95	116	202	325	308	269	188	130	141
	$\bar{x}$	116	149	233	347	389	356	291	245	212
	$\pm s_x$	35	31	29	20	91	128	153	153	114
Insulin pmol/l	1883	147	280	553	553	266	161	140	154	140
	1936	158	147	238	322	406	504	588	1176	735
	1942	123	455	1281	1484	931	196	168	182	175
	$\bar{x}$	143	294	691	786	534	287	299	504	350
	$\pm s_x$	18	155	535	615	351	189	251	582	334
C-Pept. pmol/l	1883	554	609	582	554	582	609	554	526	443
	1936	568	859	665	609	499	582	582	582	803
	1942	679	582	637	499	637	665	609	554	582
	$\bar{x}$	600	683	628	554	573	619	582	554	609
	$\pm s_x$	69	153	42	55	70	42	28	28	182
fr. Glyc. umol/l	1883	276	206	130	93	65	76	99	144	179
	1936	105	195	219	226	213	218	180	131	136
	1942	263	136	50	63	56	32	63	89	91
	$\bar{x}$	215	179	133	127	111	109	114	121	135
	$\pm s_x$	95	38	85	87	88	97	60	29	44
FFS mmol/l	1883	0,15	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,4	0,4
	1936	0,25	0,6	0,6	0,4	0,4	0,3	0,3	0,1	0,2
	1942	0,20	0,3	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3	0,5	0,4
	$\bar{x}$	0,20	0,37	0,33	0,23	0,23	0,20	0,30	0,33	0,33
	$\pm s_x$	0,05	0,21	0,23	0,15	0,15	0,10	0,00	0,21	0,12

$\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm s_x$ = empir. Standardabweichung

Tabelle XVI

Analysenergebnisse bei nach dem Gpl-Verfahren operierten Versuchstieren der vorherigen Kontrollgruppe

Anal.	Tier	Zeitpunkt / min								
		$\bar{0}$	15	30	45	60	90	120	150	180
Blut-gluc. mg/100ml	1882	91	88	83	187	269	259	169	116	127
	1913	113	128	116	115	229	216	188	177	197
	$\bar{x}$	102	108	100	151	249	238	179	147	162
	$\pm s_x$	16	28	23	51	28	30	13	43	50
Insulin pmol/l	1882	133	161	434	469	259	196	133	175	126
	1913	179	133	140	154	119	133	133	119	112
	$\bar{x}$	156	147	287	312	189	165	133	147	119
	$\pm s_x$	33	20	208	223	99	45	0	40	10
C-Pept. pmol/l	1882	735	776	859	748	748	748	609	665	665
	1913	582	554	554	609	637	582	942	554	526
	$\bar{x}$	659	665	707	679	693	665	776	610	596
	$\pm s_x$	108	157	216	98	79	117	236	79	98
fr. Glyc. umol/l	1882	287	161	113	89	69	58	97	179	232
	1913	92	56	77	105	138	136	244	439	504
	$\bar{x}$	190	109	95	97	104	97	171	309	368
	$\pm s_x$	138	74	25	11	49	55	104	184	192
FFS mmol/l	1882	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,4	0,5	0,5
	1913	0,2	0,2	0,3	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4
	$\bar{x}$	0,20	0,20	0,25	0,30	0,30	0,30	0,45	0,50	0,45
	$\pm s_x$	0,00	0,00	0,07	0,14	0,28	0,14	0,07	0,00	0,07

$\bar{x}$ = Mittelwert, $\pm s_x$ = empir. Standardabweichung

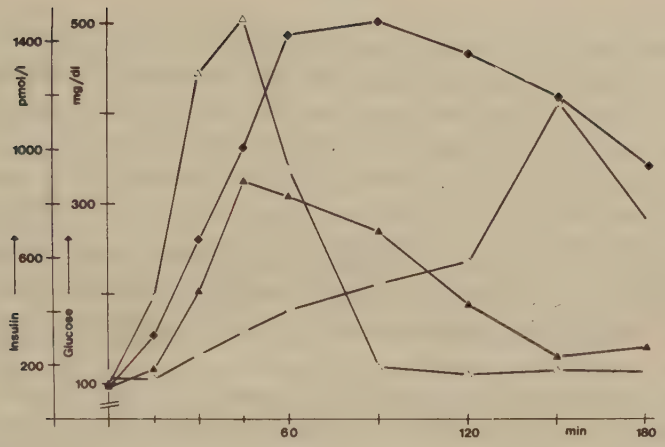


Abb. 12: Verlauf der Blutzucker- u. Insulinkonzentrationen bei den in zweiter Serie nach der Technik des gastrojejunalen Bypass operierten Tieren Nr. 1936 (◆ Blutz.-, ◇ Insulinkonz.) und Nr. 1942 (▲ Blutz.-, △ Insulinkonz.)

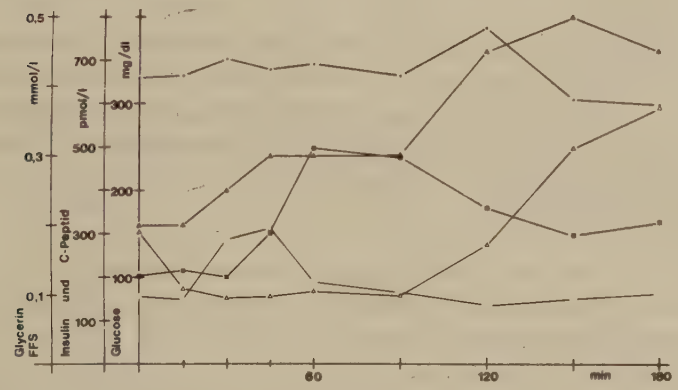


Abb. 13: Konzentrationsverläufe von Blutzucker (-■-), Insulin (-□-), C-Peptid (-●-), FFS (-▲-) und Glycerin (-△-) bei den in zweiter Serie nach dem Gastroplastik-Verfahren operierten Tieren (n = 2)

Unterschiede zwischen den beiden Operationsserien in der mittleren C-Peptid-Konzentration sind weniger umfangreich. Auch bei den GB-Tieren der zweiten Serie schwanken die Konzentrationswerte um ca. 600 pmol/l.
Die deutlich niedrigeren FFS-und Glycerinspiegel sind auf Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel zurückzuführen.

Bei den beiden Tieren mit Gastroplastik kann eine Insulinkurve (Abb.13) mit absolut höher liegenden Konzentrationen, deutlicherem Peak in der zweiten halben Stunde nach Glucosezufuhr registriert werden.
Der Glucosespiegel im Blut zeigt einen erst nach 30 Min. beginnenden steilen Anstieg auf die Maximalkonzentration von 249 ± 28 mg/100ml nach 60 Min. mit folgender Konzentrationsabnahme bis zur letzten Messung.
Die C-Peptid-Konzentration liegt etwas unter derjenigen der ersten Serie, jedoch über dem GB-C-Peptid-Spiegel. Sie bewegt sich um ca. 660 pmol/l, zeigt aber in Relation zum Insulin-Peak ca. 75 Min. später ein markantes Sekretionsmaximum.
Die Konzentrationen der Fettstoffwechsel-Parameter liegen bei den Gpl-Tieren aufgrund der Einflüsse von Blutzucker und Insulin zunächst niedrig. Sie beginnen nach 90 Min. zu steigen, erreichen während der Beobachtungszeit jedoch nicht mehr so hohe Werte wie bei den Tieren der ersten Operationsserie.

4. Diskussion

4.1 Der Kohlenhydrat-Stoffwechsel bei den nicht operierten Tieren; Konzentrationsverläufe und Wechselwirkungen

Nach einer einmaligen oralen Glucoseverabreichung an einen stoffwechselgesunden Menschen erwartet man einen Anstieg der Blutglucosekonzentration auf ein Maximum um die erste Stunde nach der Applikation. Diesem folgt ein insulinbedingter Konzentrationsabfall, sodaß bei exakter Versuchsdurchführung unter Ruhebedingungen nach drei Stunden der Nüchternspiegel wieder in etwa erreicht ist (vgl. S.33).

Der Verlauf der Blutzuckerkonzentration beim oralen Glucosetoleranztest an den nicht operierten Kontrollschweinen erscheint qualitativ ähnlich. Es zeigt sich auch ein Konzentrationsanstieg auf einen Höchstwert um 60 Min., gefolgt von einer Konzentrationsabnahme bis zum Ende der Beobachtungszeit. Diese Abnahme verläuft fast linear (ca. 0,5 mg/dl pro min). Neben den tatsächlich nur langsam sinkenden Spiegeln dürften dafür auch die zeitlich unterschiedlich liegenden Maximalwerte der einzelnen Tiere verantwortlich sein.
Nach drei Stunden werden bei den Tieren noch deutlich über der Nüchternkonzentration liegende Blutzuckerwerte gemessen (vgl. Tab.VII, S.57). Die Veränderungen in der Blutglucosekonzentration laufen also bei diesen Schweinen im Vergleich zum gesunden Menschen verlangsamt ab. Auch liegen bei drei von fünf Tieren die Maximalwerte über 220 mg/dl, einer Konzentration, die man beim Menschen als eindeutig pathologisch ansehen würde (17, 139, 173). Die

Nüchternwerte (96 ± 22 mg/dl) bewegen sich dagegen in einem auch beim Menschen noch tolerierten Bereich (60 - 110 mg/dl (162)).
Bei Betrachtung der Nüchtern-Blutzuckerkonzentration fällt jedoch Tier Nr. 1883 durch erhöhte Werte auf. Außerdem zeigt es erst zwei Stunden nach Stimulation einen bemerkenswerten Anstieg der Blutglucosekonzentration. Beim gleichen Tier ist eine überdurchschnittlich hohe Insulin-Basalsekretion (vgl. Tab.IX, S.62) zu verzeichnen. Nach der Glucosezufuhr liegen die Insulinspiegel eher niedrig. Bei der Kombination von erhöhtem Nüchternblutzucker mit hohem Insulinspiegel muß am ehesten an eine Form von Insulinresistenz gedacht werden, wie sie zum Beispiel bei adipösen Diabetikern (Typ II, siehe S. 35) bekannt ist. Adipositas kann jedoch bei diesem jungen Tier sicher ausgeschlossen werden. Die geringe Insulinsekretion nach der Glucosezufuhr läßt sich besser erklären: Wie die Blutzuckerwerte anzeigen, hat bei diesem Tier kaum eine verstärkte Glucoseresorption stattgefunden. So fehlten auch die zur Auslösung der Insulinausschüttung notwendigen Stimuli.
Teilweise entgegengesetzt dazu reagiert Tier Nr. 1936. Ausgehend von einem niedrigen mittleren Nüchternblutzucker (72 mg/dl) äußert sich die Applikation der Testlösung mit sprunghaft gesteigerter Glucoseresorption in hohen Blutspiegeln schon nach 15 Minuten (vgl. Tab.VII). Das Seruminsulin reagiert bei diesem Tier zunächst nicht auf die großen Konzentrationsänderungen der Blutglucose. Erst zwei Stunden nach Stimulation beginnt der Insulinspiegel von durchweg weit unter dem Mittelwert liegenden Spiegeln schnell sehr hoch anzusteigen, was sich dann auch in einem Abfall der hohen Blutzuckerkonzentration bemerkbar macht. Man muß bei diesem Kontrolltier eine pathologische Glucosetoleranz konstatieren. Die verzögert ein-

setzende, dann aber überschießende Insulinsekretion läßt an eine Störung des Glucosestoffwechsels in Richtung eines Typ II - Diabetes (vgl. S.35) denken. Das steht in Einklang mit Ergebnissen von SELTZER et al. (212) bei Glucosetoleranztests mit "milden" Diabetikern. Die Hauptmanifestationsursache für diese Form der Zuckerkrankheit, das Übergewicht (139), läßt sich jedoch auch bei diesem Tier nicht nachweisen.
Diese beiden Schweine können demnach nicht uneingeschränkt als stoffwechselgesunde Kontrolltiere in der Ergebnisdiskussion den operierten Tieren gegenübergestellt werden.

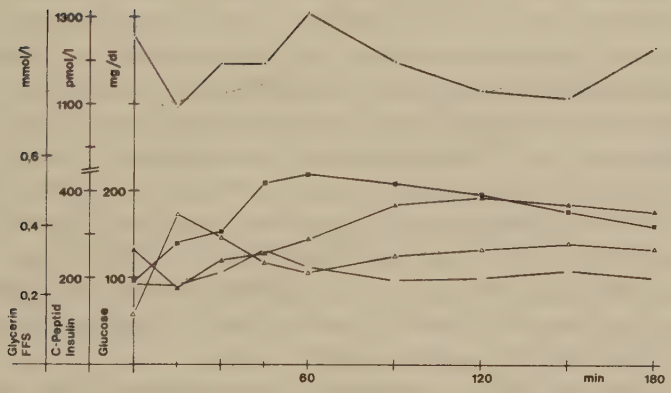


Abb. 14: Konzentrationsverläufe von Blutzucker (-■-), Insulin (-□-), C-Peptid (-●-), FFS (-▲-) und Glycerin (-△-) bei den Kontrolltieren

Natürlich wirken sich die Insulinsekretionsmuster der beiden Tiere auf die Insulinkurve der ganzen Kontrollgruppe (Abb.6 und Abb.14) aus. Aus ihr liest man ein zeitlich

verzögertes Ansprechen der Insulinsekretion auf den Glucosereiz ab. Mit einer Latenz von 15 Minuten beginnt die mittlere Insulinkonzentration auf den Höchstwert nach 45 Min. zu steigen. Nur bei drei Tieren nimmt sie auf den etwa zweifachen Nüchternwert zu, die anderen beiden Tiere verhalten sich, wie eben beschrieben (siehe oben), nicht konform. Das bewirkt eine Abflachung des Sekretionsgipfels und läßt die Insulinwirkung an der Blutzuckerkurve nicht so deutlich werden (vgl. Abb. 14).
Das niedrigere zweite Maximum der Insulinkurve wird von zwei Tieren verursacht, deren Insulinausschüttung im Gegensatz zu den anderen Tieren zum Ende der Versuchsdauer ansteigt. Dabei handelt es sich zum einen um das oben beschriebene Tier mit fehlender schneller initialer Sekretionsphase aber übermäßiger zeitlich verzögerter Hormonfreisetzung (Tier Nr. 1936).
Nur Schwein Nr. 1913 (vgl. Tab.IX, S.62) - als zweites - weist einen Sekretionsverlauf des Insulins auf, wie man ihn auch bei gesunden Menschen erwarten würde. Sofort nach der Glucosezufuhr steigt die Insulinkonzentration auf ein Maximum nach 45 Minuten. Dem danach eintretenden Konzentrationsabfall folgt ein zweiter, nicht so hoher Peak nach zwei Stunden. Beim Menschen beobachtet man auf einen Glucosereiz hin auch ein zweiphasiges Sekretionsmuster: initial schnelle Sekretion mit hohen Spitzenwerten und verzögert einsetzende, weniger starke, dafür etwas prolongierte zweite Freisetzungsphase (139, 188).
Betrachtet man nur die drei sich - mit Ausnahme des zweiten Sekretionsgipfels - konform verhaltenden Tiere, so kann man bei ihnen eine physiologische Glucosetoleranz konstatieren, wenn auch in der Quantität von am Menschen ermittelten Werten abweichend: Blutzuckergipfel zwischen 30. und 90. Minute nach Applikation der Testlösung, Insulinsekretion mit Maximum nach 45 - 60 Minuten mit folgender Abnahme der Zuckerkonzentration.

Zusammen mit dem Insulin wird aus den Speichern der B-Zellen des Pankreas das C-Peptid in äquimolarer Konzentration sezerniert. Die Verlaufskurve der C-Peptid-Konzentration im Serum müßte demnach derjenigen von Insulin entsprechen. Das trifft bei den Kontrolltieren auch annähernd zu (vgl. Tab.X S.66u. Abb.7 u.14). Wie beim Insulin kann man 15 Minuten nach Glucoseapplikation eine Konzentrationszunahme um insgesamt mehr als 200 pmol/l auf ein Maximum (60. Min.) verzeichnen. In guter Übereinstimmung mit Glucose- und Insulinspiegel sinken danach die C-Peptid-Werte rasch wieder ab. In den letzten 60 Minuten der Beobachtungszeit kann bei allen fünf Kontrolltieren wieder ein Anstieg der C-Peptid-Konzentration bestimmt werden.

Dies zeigt, daß nicht nur bei Tier Nr. 1936 (kaum vorhandene schnelle Sekretionsphase, vgl. Tab.IX S.62) mit überhöhter, verzögert einsetzender Insulinsekretion, sondern auch bei den anderen Tieren die Hormonfreisetzung aus dem Pankreas zum Ende der Versuchsdauer - einer zweiten Sekretionsphase entsprechend - zunimmt. Man erkennt am Umfang der C-Peptid-Konzentrationserhöhung, daß dieser Effekt nur bei Tier 1913 (u. 1936) deutlich ausgeprägt ist. Bei den anderen Tieren mit physiologischer Glucosetoleranz reicht er nicht aus, dies auch an der Insulinkonzentration (da kürzere HWZ, Abbau bei erster Leberpassage, siehe S.39ff) besser in Erscheinung treten zu lassen.

Bei Betrachtung der mittleren kumulierten Konzentrationen läßt sich für alle fünf Kontrolltiere ein Anstieg der C-Peptid-Ausschüttung innerhalb der letzten Versuchsstunde nicht erfassen (vgl. Tab.XI u. Abb.8 S.68). Dafür kann man die Zunahme der B-Zell-Sekretion am Differenzwert für die mittleren kumulierten Insulinkonzentrationen (vgl. Tab.VIII u. Abb.5 u.8) ablesen, der von der zweiten zur dritten

Untersuchungsstunde um 4 % ansteigt. Der Konzentrationsverlauf des Polypeptids bringt also eine B-Zell-Sekretion zum Ausdruck, wie man sie bei gesunden Tieren entsprechend den vorliegenden Blutzuckerkonzentrationen erfahrungsgemäß erwartet.

HORWITZ et al. (1975) berichten von guter Korrelation - peripher und portal gemessen - zwischen Insulin- und C-Peptid-Konzentration. Bei nicht diabetischen, nicht adipösen gesunden Personen korrelierten die Konzentrationen mit $r = 0,86$ peripher und $r = 0,84$ in der Portalvene (102). In Übereinstimmung damit konnte im hier beschriebenen Tierexperiment ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,88$ für die ansteigende und $r = 0,99$ ($p < 0,01$) für die abfallende Konzentrationsphase unter Berücksichtigung der zeitlichen Versetzung ermittelt werden.

Obwohl von den B-Zellen in äquimolaren Mengen freigesetzt, steht der Blutserumgehalt an Insulin zum C-Peptid-Gehalt hier in einem molaren Verhältnis von ca. 1 : 5,8 . Andere Autoren geben je nach Experiment Relationen von 1 : 3 bis über 1 : 5 im Nüchternzustand an (30, 91, 92, 117, 130, 200). Man macht dafür den unterschiedlichen Abbau (siehe S. 39ff) mit daraus resultierenden verschiedenen Verweilzeiten im Organismus für Insulin und C-Peptid verantwortlich (8, 102, 117, 121, 130, 200).

Im Falle des vorliegenden Versuchs scheint der gesetzte Glucosereiz bei den Kontrolltieren nicht ausgereicht zu haben, eine solche Insulinsekretion auszulösen, daß sich die molaren Konzentrationen von C-Peptid und Insulin nähern konnten (vgl. S.41). Allerdings wurden die Blutproben zur Analyse auch nicht aus der Portalvene, sondern aus der V. jugularis entnommen, also erst nach einem Kreislaufdurchgang der vom Pankreas sezernierten Stoffe. Zur Beurteilung muß deshalb der durch Extraktionen der Leber sowie durch Aktion in Leber, Muskel- und Fettgewebe

verlorengegangene Insulinanteil mit einkalkuliert werden. Der Spiegel des biologisch inaktiven (allenfalls 1 % Insulinaktivität (213)) und erst in der Niere extrahierten C-Peptids dürfte sich dagegen bis zur Entnahmestelle kaum verändert haben.
Eine mögliche Rolle des Proinsulins (siehe S.36 u. 41) braucht nicht in die Überlegungen mit einbezogen zu werden, denn im hier beschriebenen Versuch wurden Radioimmunoassay-Systeme verwendet, die so insulinspezifisch sind, daß von den Herstellern der Testsubstanzen Kreuzreaktionsraten mit Proinsulin von nur 0,039 für den Insulin-RIA und bis zu 0,01 für den C-Peptid-Assay angegeben werden (30, 42).

4.2 Der Einfluß des GB auf den KH-Stoffwechsel

Im Vergleich zur Kontrollgruppe qualitativ wenig verändert erscheinen die Konzentrationsverläufe bei den Tieren, bei denen ein gastrojejunaler Bypass mit Roux-Y-Anastomose angelegt worden war (Abb. 15). Quantitativ betrachtet fallen jedoch große Unterschiede ins Auge.
Liegen die Blutzucker-Spitzenwerte bei einigen Kontrolltieren schon pathologisch hoch, so gibt der noch viel höhere mittlere Maximalwert (391 $\pm$ 88 mg/dl) bei den operierten Tieren sehr zu denken. Aus der Blutzuckerkurve zu schließen, bedingt die veränderte Organsituation eine schnelle Weitergabe der Nahrung aus der kleinen oberen Magentasche in das angeschlossene Jejunum. Die durch die Gastroenterostomie ins Jejunum gelangte Glucose wird dort bei allen Tieren zügig resorbiert. Der Blutzuckerspiegel steigt deshalb wesentlich schneller - z.T. signifikant - und steiler (im Mittel ca. 5,7 mg/dl pro min) als bei den Kontrolltieren. Die mittleren Blutzuckerspiegel liegen

auch durchweg höher als bei den Kontrolltieren. Die Unterschiede sind ab der 30. Minute signifikant mit p zwischen $p < 0{,}005$ und $p < 0{,}05$ (vgl. S.58). Die höchsten Blutzuckerspiegel bestehen eindeutig in der zweiten Stunde nach der Glucoseapplikation. Dies ist auch aus Tabelle VIII (S.60) zu entnehmen. Die Tabellenwerte lassen auch erkennen, daß die mittleren Summen der Blutzuckerkonzentrationen der ersten und dritten Versuchsstunde gleich hoch sind.

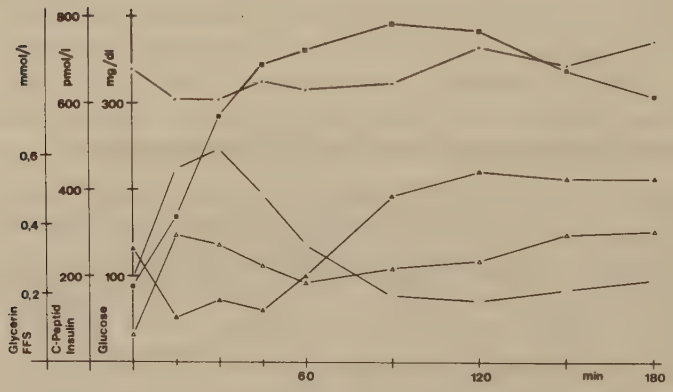


Abb.15: Konzentrationsverläufe von Blutzucker (-■-), Insulin (-□-), C-Peptid (-●-), FFS (-▲-) und Glycerin (-△-) bei den Tieren mit gastrojejunalem Bypass

Erwartungsgemäß sieht man bei den vier GB-Schweinen eine viel ausgeprägtere Insulinreaktion (vgl. Tab.IX, S.62). Nach einer Konzentrationszunahme um 150 % in den ersten 15 Minuten wird schon nach 30 Minuten der Maximalspiegel

erreicht. Er liegt mit durchschnittlich 494 ± 227 pmol/l wie der Blutzucker auch nahezu doppelt so hoch wie bei den gesunden Tieren.
Es fällt auf, daß der Glucosespiegel auch nach Erreichen des Insulinsekretionsmaximums noch eine Stunde länger ansteigt und erst 90 Min. nach Versuchsbeginn eine langsame Senkung aufweist. Die Spiegelabnahme in der zweiten Versuchshälfte ist jedoch so gering, daß drei Stunden nach Glucosezufuhr der mittlere Blutzuckerwert mit über 300 mg/dl noch weit im humanpathologischen Bereich liegt (vgl. Tab.VII und IX).
Das in großer Menge auf den Glucosereiz hin ausgeschüttete Insulin - in der ersten Stunde im Mittel 1605 ± 697 pmol/l (vgl. Tab.VIII, S.60) - zeigt also nicht die erwartete Wirkung. Bei einem gesunden, nicht adipösen Menschen senkt bei einer Verabreichung von 100 g Glucose die einsetzende Insulinsekretion den Blutzucker nach 180 Min. auf die Höhe des Nüchternwerts (17, 162, 213). Im durchgeführten Versuch wurde den Zwergschweinen eine Glucosemenge zugeführt, die in Bezug auf ihr Körpergewicht der Zufuhr von 100 g Glucose beim 70 kg schweren Menschen entspricht.
Wenn auch der Test nicht an allen Kontrollschweinen so ausfällt, wie in Analogie zum gesunden Menschen erwartet, so muß man dennoch die ermittelte Glucosetoleranz bei den GB-Tieren als pathologisch bezeichnen.

Das Anlegen eines gastrojejunalen Bypasses bedeutet eine erhebliche Verkleinerung des Nahrungsaufnahmereservoirs im Magen (siehe S.13). Durch die bei diesen Tieren im Durchschnitt 10,5 ± 4,1 mm weite Anastomose gelangt die zugeführte Nahrung schnell in das Jejunum. Bei beschleunigter Magenentleerung verzeichnet man also eine unmittelbar nach der Nahrungszufuhr einsetzende Resorption im Dünndarm.

Ähnliches wurde schon vom Billroth II - Magen beschrieben (siehe unter 1.6.2.1, S. 20ff). Nach einer konventionellen Magenresektion tritt gehäuft das Dumping - Syndrom auf. Ausgehend vom Ablauf der Magen-Darm-Passage müßte man dieses bei den GB-Tieren auch annehmen. Für das Dumpingfrühsyndrom kurz nach Nahrungszufuhr charakteristische Symptome (siehe S. 22) lassen sich bei den Schweinen jedoch nicht beobachten. Die Tiere verhalten sich während des Versuchs aufgrund der Kurznarkose mit Ketanest^{R} ruhig schlafend. Mag sein, daß beispielsweise kardiovaskuläre Frühdumping-Symptome durch entgegengesetzte Wirkungen des Kurznarkotikums (73) aufgehoben wurden.
Vereinzelt konnte man gegen Ende des Versuchs ein Muskelzittern bemerken. Dies muß als bekannte Nebenwirkung des Narkotikums in der Aufwachphase (73) gedeutet werden. Zusammen mit anderen Symptomen (siehe S. 23) könnte es auch Zeichen eines Dumpingspätsyndromes sein, das ja gerade 2 - 3 Stunden nach Nahrungsaufnahme gewöhnlich in Erscheinung tritt. Dann wäre ein Muskelzittern auf eine ausgeprägte Hypoglykämie zurückzuführen. Alle Tiere liegen jedoch mit ihrem Blutzuckerspiegel nach 180 Min. noch deutlich über dem dreifachen Nüchternwert.
Wie eingangs erwähnt (vgl. S. 23f) tritt beim Spätdumping die Hypoglykämie nach vorausgegangener Hyperglykämie ein. Zur Erzeugung des Unterzuckerungszustandes muß deshalb eine überhöhte Insulinsekretion als Reaktion auf die schnell eintretende Hyperglykämie (beschleunigte Magenentleerung) zur Wirkung kommen.
1980 veröffentlichte BECKER (10) Ergebnisse von Untersuchungen der Insulin- und GIP-Freisetzung bei Patienten nach Billroth II - Magenresektion mit oder ohne Dumpingsyndrom. Dabei registrierte er nach B II-Resektion ohne Dumping eine wesentlich stärkere postprandiale Insulinausschüttung als bei Kontrollpersonen. Der postprandiale

Insulin-Maximalspiegel lag bei den operierten Personen mehr als doppelt so hoch wie bei den nicht operierten. Die Insulinkurve wies einen steilen Anstieg auf das Maximum (45 Min. pp), danach einen langsameren Konzentrationsabfall des Hormons auf. An Billroth II-Patienten, die postoperativ unter dem Dumpingsyndrom litten, wurde eine demgegenüber veränderte Insulinkonzentrationskurve ermittelt. Hier stieg der Insulinspiegel innerhalb von 15 Min. auf einen Wert noch über dem Maximalwert der symptomfreien Patienten. Auf dieser Höhe blieb dann der Hormonspiegel bis zur 60. Minute relativ konstant, ehe ein zunächst steilerer, dann flacherer Abfall folgte. Nach 180 Min. lagen die Werte auf gleicher Höhe wie bei den dumpingfreien Patienten (10).

Wenn man die Ergebnisse dieser Untersuchungen von BECKER (10) mit den Resultaten aus dem zugrundeliegenden Tierversuch vergleicht, so erkennt man bei den GB-Tieren eine Insulinkurve (Abb.6 u. 15), die derjenigen von BECKERs B II-Patienten ohne Dumping gleicht. Sie weicht ab durch eine zeitliche Verschiebung (Maximum 15 Min. früher als bei BECKER) und vor allem durch einen viel schnelleren Abfall des Hormonspiegels. Während bei BECKER zwei und drei Stunden postprandial die IRI-Werte noch mit sinkender Tendenz über der Kontrollkurve liegen, unterschreitet die mittlere Insulinkonzentration der GB-Tiere schon nach 75 Min. den Nüchtern- und Kontrollwert und nimmt in der dritten Stunde wieder leicht zu (siehe oben).

Mit Sicherheit unterscheidet sich die ermittelte Insulinkurve an Tieren mit gastrojejunalem Bypass nach oraler Glucosezufuhr gänzlich von der Kurve der postprandialen Insulinspiegel von B II-Patienten mit Dumpingsyndrom (10). Das beschriebene Plateau (siehe oben) des hohen Insulinspiegels über 45 Minuten ist wohl für das Auftreten der Hypoglykämie mit den charakteristischen Symptomen des

Spätdumpings verantwortlich. Man kann aus dem Vergleich mit BECKERs Ergebnissen und anhand der gemessenen Insulin- und Blutzuckerspiegel somit dieses Spätdumpingsyndrom während des Versuchs und auch in der Zeit danach bei den Schweinen mit gastrojejunalem Bypass ausschließen.

Wie kommt es bei den operierten Schweinen zu dem registrierten Insulinsekretions-Verhalten?
In der Fachliteratur wird das Ausbleiben des Dumping - Syndroms nach GB vorwiegend operationstechnischen Verbesserungen zugeschrieben (vgl. S.26 (157, 218, 229)). Auch bei der Durchführung der GB-Operationen an den Tieren wurde versucht, diese vorteilhaften Techniken anzuwenden. Die Anastomosenweite zwischen Magenpouch und Jejunum liegt mit 10,5 ± 4,1 mm in der richtigen Größenordnung. Der im Vergleich mit BECKERs Ergebnissen (10) etwas steilere Anstieg der Insulinkurve zu Beginn der Beobachtungsperiode kann dennoch darauf hindeuten, daß bei den Schweinen die Glucoselösung etwas schneller in den Dünndarm weitergegeben wird, die Glucoseresorption also auch rascher verläuft. Aus der Blutglucosekurve kann man andererseits auch einen zeitlich länger anhaltenden Absorptionsvorgang ablesen, denn der Blutzuckerspiegel beginnt ja erst nach 90 Min. leicht zu sinken (vgl. Tab.VII, Abb.4 u. 15).

Die Quantität der Insulinausschüttung wird auch beeinflußt durch die Freisetzung gastrointestinaler Hormone, hier besonders des Gastric inhibitory polypeptides als insulinotropes Agens (über die Physiologie des GIP siehe S. 42ff). Natürlich wird bei den Versuchsschweinen eine große Menge GIP von den Mukosazellen sezerniert, da in konzentrierter Form der physiologische Sekretionsstimulus Glucose zugeführt wurde (10, 23, 44, 57, 168). Gewiß liegt in diesem Versuch der Glucosespiegel im Blut auch über dem Schwellenwert, über dem ein Dosis-Reaktions-Verhältnis

zwischen GIP und Insulin eintritt (vgl S. 43). Etliche Untersucher konnten die starke GIP-Sekretion nach oraler Glucoseapplikation schon verifizieren (23, 44, 57).

Zusätzlich muß in die Überlegungen mit einbezogen werden, daß bekanntermaßen die GIP-Freisetzung nach B II-Magenresektion erhöht ist. Wie eingangs dargelegt, wurde das hier angewandte Verfahren des gastrojejunalen Bypass vom Billroth II-Resektionsverfahren abgeleitet (siehe S.20ff). Bei B II - operierten Patienten konnte BECKER (10) auch eine erhöhte postprandiale GIP-Sekretion feststellen (vgl.S.44). Während sich die Basalspiegel des GIP durch den chirurgischen Eingriff am Magen nicht veränderten, wich der postprandiale Sekretionsverlauf weit ab von dem gesunder Personen. Bei solchen registrierte BECKER (10) eine Zunahme der GIP-Freisetzung innerhalb von 45 Minuten postprandial auf knapp den fünffachen Wert, welcher dann lange Zeit (im Versuch bis 180 Min. pp gemessen) relativ konstant gehalten wurde. Nach B II-Resektion stieg der GIP-Spiegel innerhalb von 30 Min. steil auf ein Maximum von achtfacher Höhe des Nüchternwerts. Im Verlauf von zwei Stunden sank dann die Hormonkonzentration auf rund die Hälfte wieder ab.
Angesichts der Tatsache, daß die Insulinkurve der GB-Schweine einen ähnlichen Verlauf aufweist wie die in BECKERs Untersuchung an B II-Patienten ermittelte (siehe oben), dürfen in Hinblick auf die GIP-Freisetzung auch gleiche Sekretionsmuster angenommen werden. So wird sicherlich der steile Anstieg des Insulins bei den Tieren mit gastrojejunalem Bypass nach Glucosezufuhr mit durch die insulinotrope Wirkung des in großen Mengen sezernierten GIPs verursacht. BECKER führt die überstarke postprandiale GIP-Ausschüttung auf die schnelle Magenentleerung mit Aktivierung einer größeren Zahl von GIP-Zellen zurück (10).

Dafür spricht auch die Reduktion der GIP-Sekretion bei Dumping-Patienten mit überschneller Magenentleerung durch operative Korrektur in Form einer interponierten Jejunumschleife (10).

Wie kommt es dann jedoch bei den Tieren mit gastrojejunalem Bypass trotz so stark stimulierender Faktoren zu einer raschen Abnahme der Insulinkonzentration im Blut und warum fehlt eine deutliche Wirkung des Insulins auf den Blutzuckerspiegel?

Obwohl im Vergleich zur Kontrollgruppe die Insulinreaktion bei den GB-Tieren signifikant ($p < 0,05$) ausgeprägter ist, erscheint es in Anbetracht der kaum erkennbaren Wirkung auf den Glucosespiegel möglich, daß die vorhandene gesteigerte Sekretion zur Regulierung des Blutzuckerspiegels nicht ausreichend hoch ist. Die Tatsache, daß bei allen Tieren mit GB die Blutglucose auch nach Erreichen einer maximalen Insulinausschüttung noch ansteigt - im Einzelfall bis zu 75 Min. darüber hinaus -, gibt zu Überlegungen in dieser Richtung Anlaß. Eine in Analogie zu BECKERs Ergebnissen (siehe oben) möglicherweise 30 Min. nach Glucosezufuhr wieder abnehmende GIP-Freisetzung mag eine gewisse Reduktion der Insulinstimulation zur Folge haben. Der steile Abfall der Insulinkonzentration bei den GB-Tieren dürfte dadurch aber nicht ausgelöst werden. Haben dann die B-Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas nach 30 Minuten ihre Insulinsekretionskapazität schon vollständig ausgeschöpft? In Anbetracht der Versuchsergebnisse liegt der Vergleich mit einer diabetischen Stoffwechsellage bei den GB - operierten Tieren nahe.

Andererseits könnte es sein, daß Fett- und Muskelgewebe nicht ausreichend auf das Insulin ansprechen, also eine Form von Insulinresistenz vorliegt.

Insulinresistenz kann auftreten durch Antikörperbildung gegen exogen zugeführtes Insulin bei insulinpflichtigen Diabetikern, durch Verminderung der Ansprechbarkeit der Zielgewebe (Leber-, Muskel-, Fettgewebe) und (vgl. S. 6) aufgrund von Fettsucht, Cushing-Syndrom, Akromegalie oder myotonischer Dystrophie sowie unmittelbar nach chirurgischen Eingriffen (72, 137, 236). Bei den Versuchstieren kann letztere Ursache einer Insulinresistenz ausgeschlossen werden, denn der Glucosetoleranztest wurde bei allen Tieren erst nach einer mehrwöchigen Anpassungszeit an die veränderte postoperative Organsituation durchgeführt. In dieser Zeit haben sich Veränderungen am Insulinrezeptor oder Insulinstrukturveränderungen, welche postoperativ eintreten können, längst wieder zurückgebildet (72, 236). Auch andere mögliche Ursachen einer Insulinresistenz scheiden bei den Versuchsschweinen aus. Es handelte sich um junge, noch im Wachstum befindliche Zwergschweine. Adipositas lag deshalb in der Regel auch nicht vor.

Erfahrungsgemäß müßte man als Kennzeichen einer Insulinresistenz bei intaktem Pankreas reflektorisch eine noch weit höhere Insulinausschüttung finden. Auch eine erhöhte GIP-Freisetzung läßt sich bei Adipositas mit Insulinresistenz aufgrund einer wahrscheinlich überaktiven entero-insulinären Achse erfassen (44, 57). Dies ist am deutlichsten bei gleichzeitiger pathologischer Glucosetoleranz. Man nimmt eine Störung der Feedbackhemmung der GIP-Sekretion durch das Insulin als Ursache an (57).

Ein gutes Beispiel für diese Stoffwechselsituation ist Schwein Nr. 1942, das zunächst als Kontrolltier getestet worden war, danach dann noch einen gastrojejunalen Bypass erhalten hatte (vgl. Tab. XV, Abb. 12). Dieses Tier war bei der Operation wesentlich älter als die in erster Serie operierten Schweine. Es wog am Operationstag 23,5 kg, die Tiere der ersten Serie wogen 16,9 $\pm$ 1,8 kg.

Beim Glucosetoleranztest dieses Tiers stieg die Insulinsekretion sofort nach Glucosestimulation auf ein Maximum von 1484 pmol/l, ein Hormonspiegel, der mehr als das Doppelte der bei den bisher diskutierten Tieren gemessenen Insulinkonzentrationen ausmachte. 30 Minuten später lag der Insulinspiegel aber schon wieder unter 200 pmol/l. Im Vergleich mit den anderen Tieren bewirkte die Hyperinsulinämie einen etwas stärkeren Blutzuckerabfall. Die am extrem hohen Insulinpeak erkennbare Insulinresistenz beruht bei diesem Tier wohl auf einer doch vorhandenen Adipositas.

Nachdem bei den übrigen Tieren mit GB also kein Anhalt für eine Insulinresistenz besteht, muß als Ursache der pathologischen Glucosetoleranz eine nicht mehr ausreichende Inselzell - Hormonausschüttung angenommen werden. Eine Gegenüberstellung der ermittelten Daten mit Untersuchungsergebnissen zur Klassifizierung des Diabetes mellitus macht die Zuordnung der vorliegenden Resultate möglich.

Ausgehend von dem unterschiedlichen Grad der Schädigung der B-Zell-Funktion (110) wurde die Zuckerkrankheit in verschiedene Stadien eingeteilt (vgl. S.34f). Man bezeichnete das Stadium mit pathologischem Glucosetoleranztest bei sonst fehlenden klinischen Symptomen als subklinischen, chemischen oder asymptomatischen Diabetes mellitus. Bei dieser Krankheitsausprägung liegen die Nüchternwerte im Normbereich (109, 120, 162, 213). Patienten zeigen im Provokationstest einen verzögerten Abfall der Blutglucose bei etwas verlangsamter, aber höherer Insulinausschüttung (62, 201). Im Stadium des milden manifesten Diabetes sieht man - ausgehend von einem erhöhten Nüchternblutzucker - eine stärkere verlängerte Hyperglykämie bei verminderter und zeitlich noch mehr verzögert einsetzender Insulinfreisetzung (46, 62, 201, 212).

Man kann die Stoffwechselsituation der Schweine mit gastrojejunalem Bypass einem Zustand zwischen subklinischem und mildem manifestem Diabetes zuordnen. Dafür spricht eine erhöhte Insulinsekretion bei stark ausgeprägter und länger als drei Stunden anhaltender Hyperglykämie.
Bei Anwendung der diagnostischen Kriterien der oralen Glucosebelastund nach der neuen international einheitlichen Diabetes - Klassifikation wird nicht mehr in so detaillierte "vordiabetische" Stadien unterteilt (vgl. S.34f). Man spricht vom Krankheitsbild des Diabetes mellitus, wenn in venösem Plasma der Nüchternwert über 140 mg/dl und/oder der 2-Std.-Wert über 200 mg/dl liegen (139, 173).
Die nach dem Verfahren des gastrojejunalen Bypasses operierten Schweine weisen zwar einen normalen Nüchternwert auf, zwei Stunden nach der Glucoseapplikation beträgt die mittlere Blutzuckerkonzentration aber 382 ± 85 mg/dl. Wenn man einfach die für den Menschen festgelegten Diagnosekriterien auf die operierten Tiere überträgt, bedeutet dies, daß die GB-Tiere eindeutig an Diabetes mellitus leiden. Aufgrund der engen Kopplung der Krankheitseintritts mit der durchgeführten Operation muß man hier von der Form eines operationsbedingten Diabetes sprechen (vgl. S.35). Die fehlende Beobachtung klassicher klinischer Symptome des Diabetes wie Polyurie, Polydypsie, Ketonurie u.a. läßt die Problematik der unkritischen Übertragung humandiagnostischer Kriterien auf das Tierexperiment deutlich werden.
Ein gutes Beispiel für die eben beschriebene Stoffwechselsituation scheint Schwein Nr. 1936 zu sein. Ursprünglich als Kontolltier im Versuch, wurde es später nach dem GB-Verfahren operiert. Ein erneuter Glucosetoleranztest postoperativ ergab in der ersten Versuchsstunde einen Blutzuckeranstieg auf Werte um 500 mg/dl. Eine reaktive Insulinfreisetzung blieb zunächst aus. Erst nach zwei Stunden setzte die maximale Hormonausschüttung mit einer Spiegelerhöhung auf 1176 pmol/l ein. Der Glucose-

spiegel wird dadurch gesenkt (vgl. Tab.XV, Abb. 12). Alleinige Betrachtung der Insulinsekretion bei diesem Tier könnte auch zu der Annahme führen, daß der späte Sekretionsgipfel Folge eines nur langsamen Übertritts der Testlösung in den Darm mit verzögerter Glucoseresorption sein könnte. Dann müßte bei dem kleinen Tier (OP-Gewicht 15,5kg) eine besonders enge Gastroenterostomie zu finden sein. Trotzdem spricht die so schlagartig einsetzende maximale Insulinausschüttung bei schon länger bestehender Hyperglykämie (Resorption scheint anhand der BZ-Werte nicht verzögert) für eine Beeinträchtigung der Glucosetoleranz. Tatsächlich wurde schon bei der Diskussion der Kontrollgruppenergebnisse bei diesem Schwein eine pathologische Glucosetoleranz konstatiert (siehe S.83).

Das dritte Kontrolltier (Nr. 1883), dem später noch ein gastrojejunaler Bypass angelegt wurde, offenbarte im darauffolgenden Test die gleiche Glucosetoleranz wie die in erster Serie operierten, eingangs diskutierten Tiere (vgl. Tab.XV, S.77).

Genauere Auskünfte über die Natur der Stoffwechselschädigung im beschriebenen Experiment kann auch die Analyse des C-Peptids (vgl. Tab.X S.66) nicht liefern, obwohl dieses Polypeptid gerade in der kombinierten Analyse mit Insulin als zuverlässiger Indikator der B-Zell-Funktion gilt (128). Auffallend ist die absolut (vgl. Abb. 7 S.67) über 90 Min. signifikant niedrigere C-Peptidkonzentration bei den operierten Tieren in Relation zur Kontrollgruppe (vgl. auch Absolutwerte in Tab. XI S.68). Zum Zeitpunkt der maximalen Insulinsekretion (30.Min.) besteht eine Annäherung der mittleren Konzentrationen von C-Peptid und Insulin auf ein molares Konzentrationsverhältnis von 1,23 : 1, was den Angaben von HORWITZ et al. (102), KUZUYA und MATSUDA (130) entspricht (vgl. S.41). Jedoch kann ein ebenso geforderter paralleler Verlauf beider Konzentrationen nicht nachgewiesen werden.

Die verminderte C-Peptidfreisetzung unterstützt die Feststellung eines negativen Einflusses der Magenoperation auf die Sekretionsfähigkeit der B-Zellen. Auch alle später operierten Kontrolltiere besitzen postoperativ (mit GB) nur noch halb so hohe Peptidspiegel wie zuvor bei doch viel stärkerer Stimulierung der Sekretionstätigkeit durch die hohe Blutglucose und wahrscheinlich vermehrtem insulinotropem GIP.

Ähnliche Ergebnisse konnten japanische Forscher in Studien an gesunden Probanden und im Vergleich dazu an Patienten mit Diabetes mellitus unterschiedlicher Ausprägung gewinnen. KUZUYA et al. (131) registrierten anhand der Bestimmung der Urin - C-Peptid - Immunoreaktivität eine abgeschwächte C-Peptid - Exkretion beim Diabetes vom jugendlichen Typ (Insulinmangeldiabetes / Typ I - Diabetes, vgl. S. 34f) sowie bei insulinpflichtigen anderen Diabetesformen. Stark erniedrigten oder gar fehlenden Gehalt an Insulin und C-Peptid entdeckten TASAKA et al. (225) im diabetischen Pankreas, vorwiegend in Fällen mit instabilem Blutglucosespiegel.

Diese Untersuchungsergebnisse bestätigen die Deutung der Resultate aus dem beschriebenen Versuch mit magenoperierten Schweinen als Anzeichen einer diabetischen Stoffwechsellage bei gesicherter pathologischer Glucosetoleranz. Insulinmangel und verminderte C-Peptidausschüttung auf einen starken Glucosereiz hin sind Zeichen einer Erschöpfung der B-Zell - Sekretionsfähigkeit, wie sie für den Diabetes mellitus (Typ I - DM) charakteristisch ist.

4.3 Einflüsse der Gastroplastik auf den KH-Stoffwechsel

Im hier beschriebenen Tierexperiment erhielten fünf Zwergschweine eine Gastroplastik. Bei einer postoperativen Untersuchung betrug die Weite der Durchlaßöffnung zwischen den Magenkammern 11,6 ± 4,1 mm. Entsprechend der Operationsintention (siehe S.14 u. 27f) erwartet man im Glucosetoleranztest die Zeichen einer verzögerten Magenentleerung.

Im Gegensatz zum schnellen Übertritt der Glucoselösung in den Dünndarm mit sofort einsetzender Resorption bei den GB-Tieren kann man tatsächlich nach der Gpl-Operation eine nur zögernd beginnende Erhöhung der Blutglucosekonzentration beobachten (vgl. Tab.VII, S.57 und Abb.4, S.58). Eine halbe Stunde nach der oralen Applikation der Testlösung hat sich die Konzentration der Blutglucose erst um ca. 20% erhöht, wogegen bei den GB-Tieren zur gleichen Zeit bereits der dreifache Nüchternwert überschritten ist. Das drückt sich in hoch signifikanten Unterschieden zwischen den Tiergruppen aus ($p < 0,001$). Ab der 30. Minute nimmt der Blutzuckerspiegel der Gpl-Tiere bis zum Ende des Versuchs nahezu konstant um ca. 1 mg/dl pro min zu. Dies deutet darauf hin, daß nach der Gpl-Operation die Nahrung nur sehr langsam in den Dünndarm weitergegeben wird und somit die Nährstoffresorption verzögert anläuft, um dann über längere Zeit anzuhalten.

Signifikante Unterschiede zwischen der Gpl- und der GB-Gruppe lassen sich auch im Insulinkonzentrationsverlauf nachweisen. Sie bestehen in den ersten 90 Min. nach der Glucosezufuhr, dem Zeitraum der stärksten Insulinausschüttung in der GB-Gruppe.

Weil der Blutzuckerspiegel bei den Tieren mit Gastroplastik zu Beginn nur minimal ansteigt, tritt auch physiologischerweise keine vermehrte Insulinfreisetzung ein.

Der kleine Hochpunkt in der Insulinkonzentrationskurve (vgl. Abb. 6 u. 16) entsteht als Reaktion auf die zu dieser Zeit (45. Min.) etwas größere Glucosekonzentrationsänderung. In der Folgezeit reagieren die B-Zellen dann trotz kontinuierlich ansteigenden Blutzuckers nicht mehr mit vermehrter Insulinfreisetzung. Das wird auch durch die errechneten Differenzwerte der mittleren kumulierten Insulinkonzentration (vgl. Tab. VIII S.60) bestätigt.

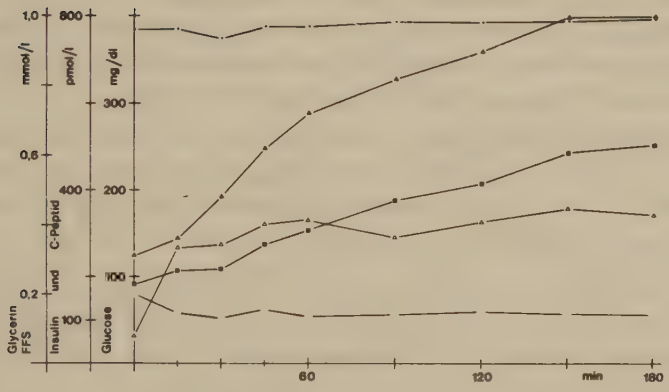


Abb. 16: Konzentrationsverläufe von Blutzucker (-■-), Insulin (-□-), C-Peptid (-●-), FFS (-▲-) und Glycerin (-△-) bei den Tieren mit Gastroplastik

Die Kurve der C-Peptid - Konzentration verläuft bei den Gp1-Tieren auf einem Level von rund 780 pmol/1 fast genau parallel zur Insulinkurve. Das molare Verhältnis von Insulin : C-Peptid (im Mittel hier 1 : 6,6) bewegt sich in den in der Literatur angegebenen Grenzen (vgl. S. 41). Zieht man die C-Peptidwerte als Indikatoren der B-Zell -

Sekretion heran, so bedeutet dies, daß die B-Zellen über die ganze Versuchsdauer eine konstante Menge des Peptids zusammen mit Insulin ans Blut abgeben und keine Reaktion auf den steigenden Blutzuckergehalt aufweisen. Die Blutspiegel beider Sekretionsprodukte liegen zum Teil auch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Aus diesem Sekretionsverhalten kann man folgern, daß beim oralen Glucosetoleranztest nach Gpl-Operation auch die GIP-Freisetzung nicht ansteigt. Weder werden die endokrinen Mucosazellen durch schnell passierende große Mengen an Testlösung (so beim GB) mechanisch stark stimuliert, noch regt eine rasche, steile Glucoseabsorption die GIP-Sekretion in besonderem Maße an. Dies steht in Einklang mit Untersuchungsergebnissen, wonach die GIP-Ausschüttung signifikant zurückgeht, wenn man Maßnahmen zur Verlangsamung der Magen-Darm-Passage ergreift (10).

Man muß folglich annehmen, daß auch bei den Gpl-Tieren nach der Operation eine Veränderung in der Sekretionsfunktion der Langerhans'schen Inselzellen eintritt. Dazu gibt es folgende Erklärungsmöglichkeiten:

Die nach der Gpl-Operation registrierte schwächere Sekretionstätigkeit des endokrinen Pankreas könnte auf einem Anpassungsvorgang der B-Zellen beruhen. Postoperativ läuft die Resorption im Darm viel langsamer ab, denn es werden nur kleine Nahrungsmengen aus dem Magen in das Duodenum weitergeleitet. Folglich gibt es auch keine großen und raschen Konzentrationsänderungen der Blutglucose mehr. Zur Regulation des Blutzuckerspiegels wird deshalb bei normaler Ernährung weniger Insulin benötigt, der Insulinbedarf des Organismus sinkt. Sicher adaptieren sich die B-Zellen an diese veränderte Situation, indem sie in der Art einer "Inaktivitätsatrophie" weniger Insulin produzieren und speichern. Mit der Reduktion der Insulinproduktion sinkt

natürlich auch die Menge des dabei in äquimolarer Konzentration entstehenden C-Peptids. Eine histologische Untersuchung einer betroffenen Bauchspeicheldrüse könnte dazu eventuell weitere Anhaltspunkte liefern, etwa in Einklang mit den Ergebnissen von TASAKA et al. (vgl. S.89).

Außerdem ist als Folge der Operation eine Beeinflussung der Glucosesensibilität der B-Zellen denkbar. Bei der verlangsamten Nährstoffresorption liegen auch die Konzentrationen an Glucose und Glucosemetaboliten in den Inselzellen selbst niedriger.
In Bezug auf die Metabolittheorie zur Insulinsekretionsstimulation (vgl. S. 37) kann dies bewirken, daß die Inselzellen auf minimale Glucosekonzentrations-Änderungen nicht mehr mit regulativer Insulinfreisetzung reagieren. So ließe sich erklären, daß bei den Tieren mit Gastroplastik die ermittelte Blutzuckererhöhung von 1 mg/dl pro min nicht zur Insulinsekretionsstimulation ausreicht, also einen nur unterschwelligen Reiz darstellt.
In Anlehnung an die Rezeptortheorie (vgl. S. 37) kann man annehmen, daß aufgrund der allgemein verminderten Inanspruchnahme der Rezeptoren für Glucose an den B-Zellen regulatorisch die Rezeptorenzahl zurückgeht. Die Inselzellen könnten dann auf größere Glucosekonzentrationsänderungen in Ermangelung der Rezeptoren für Glucose nicht mehr adäquat reagieren. Im Falle des durchgeführten Provokationstests an den Schweinen könnte es deshalb sein, daß nach Besetzung aller noch vorhandenen Rezeptoren durch Glucosemoleküle trotz weiteren Anstiegs des Blutzuckers eine stärkere Stimulierung der insulinproduzierenden Zellen nicht mehr möglich war.

Starke Zuckerbelastungen wie im vorliegenden Versuch - entsprechend 100 g Glucose beim erwachsenen Menschen - führen durch die nach den hier durchgeführten Magenoperationen auftretende Hyperglykämie zu einer Beeinträchtigung

des Organismus. Bei den Gpl-Tieren dürfte der maximale mittlere Blutzuckerspiegel wohl unter 300 mg/dl bleiben, eine Konzentration, die bei den Tieren mit gastrojejunalem Bypass bereits nach 30 Min. überschritten und 180 Min. nach gleicher Glucoseapplikation noch nicht unterschritten wird.

Die beiden Kontrolltiere, die später noch eine Gastroplastik erhielten, unterscheiden sich in ihrem postoperativen Stoffwechselverhalten von den fünf eben diskutierten Schweinen. Die Mittelwertskurven (vgl. Tab.XVI, S.78 und Abb.13, S.79) machen auch eine initial verzögerte Magenentleerung ersichtlich. Wahrscheinlich beruht die nach 30 Minuten plötzlich einsetzende schnelle Blutzuckererhöhung auf einem schwallartigen Übertritt einer größeren Menge der Testlösung aus dem Magen durch eine möglicherweise etwas ausgedehntere Durchlaßöffnung in den Dünndarm.

Besonders ausgeprägt ist dies bei Tier Nr.1882, bei dem die starke Glucoseresorption einen rapiden Insulinanstieg innerhalb von 15 Min. bewirkt. Als Reaktion sinkt dann die Glucosekonzentration bis zum Ende des Versuchs ab (vgl. Tab.XVI, Abb.13). Man sieht bei diesem Tier eine Glucosekonzentrationskurve, die mit ihrem Verlauf - abgesehen von der zeitlichen Verzögerung zu Beginn - für eine Glucosetoleranz wie bei einem gesunden Menschen spricht (120,213). Man muß deshalb annehmen, daß die Gastrojejunostomie bei Tier Nr.1882 so weit ist, daß die Magen-Darm-Passage der Testlösung derjenigen bei einem gesunden, nicht operierten Probanden nahekommt.

4.4 KH- und Fettstoffwechsel: gegenseitige Beeinflussung

Mit der Kenntnis der physiologischen Vorgänge im Zusammenhang zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel (siehe S. 45f) lassen sich die im vorliegenden Tierversuch ermittelten Ergebnisse interpretieren. Im oralen Glucosetoleranztest mit Tieren der Kontrollgruppe und der Gruppe mit gastrojejunalem Bypass lassen sich die gegenregulatorischen Mechanismen zwischen KH- und Fettstoffwechsel verdeutlichen.

Anstiege der Glycerinkonzentrationen (vgl. Tab. XIII S.72) in den ersten 15 Min. offenbaren zu Beginn eine verstärkte Lipolyse. Sie liefert wohl die im Nüchternzustand der Tiere in Zusammenhang mit den Manipulationen bei Nüchternblutabnahme und Magensondierung verbrauchte Energie. Sofort mit der Glucosezufuhr sinkt der Spiegel an freien Fettsäuren ab. Während vorhandener Insulinreaktion bleibt er niedrig (vgl. Abb. 14 u. 15). Auch die abnehmende Glycerinkonzentration zeigt eine Lipolysehemmung durch Insulin an (vgl. Tab. XII u. XIII, Abb. 9, 10, 14 u. 15). Nach der Rückkehr des Insulinspiegels auf Normalwerte setzt die Hydrolyse von Triglyceriden wieder ein, die Konzentrationen von FFS und Glycerin steigen. Verständlich, daß die FFS-Konzentration höher steigt als der Glycerinspiegel: im Fettgewebe sind meist mehrere Fettsäuren mit einem Glycerinmolekül verestert.

In der Tiergruppe mit Gastroplastik bleibt der Insulinspiegel ja relativ konstant auf niedrigem Niveau (vgl. Tab. IX S.62). Demzufolge findet man beim freien Glycerin auch keine ausgeprägten Konzentrationsänderungen (vgl. Tab. XII u. XIII, Abb. 9, 10 u. 16). Die bei der nur wenig variierenden Lipolyserate freiwerdenden Fettsäuren werden bei diesen Schweinen in Ermangelung des Antriebs durch das Insulin während der Beobachtungszeit nicht

reverestert. Stoffwechselenergie wird aber durch die zugeführte Glucose geliefert. Deshalb steigt der FFS-Spiegel über die ganze Versuchsdauer schnell auf hohe Werte an (vgl. auch Tab. XIV S.75).
So kommt es zur Hyperlipazidämie, weil eine lipolysehemmende Insulinreaktion auf den langsam zur Hyperglykämie ansteigenden Blutzuckerspiegel ausbleibt. Man diskutiert als mögliche Folgen erhöhter Fettsäurespiegel wiederum eine Verschlechterung der Glucosetoleranz, die Entwicklung einer Insulinresistenz und eine Verstärkung der Blutgerinnung. Chronische Hyperlipazidämie kann zur Entstehung einer Fettleber beitragen (213).
Bei den nachträglich nach dem Gpl-Verfahren operierten zwei Tieren (vorher Kontrolltiere) verzeichnet man eine stärkere Insulinreaktion. Die FFS- und Glycerinkonzentrationen verlaufen deshalb wie bei den schon diskutierten GB- und Kontrolltieren (siehe oben) entsprechend den physiologischen Regulationsmechanismen.
So werden auch bei den drei später noch nach dem GB-Verfahren operierten Tieren (vorher auch Kontrolltiere) die FFS- und Glycerinspiegel (vgl. Tab. XV, Abb. 12) durch die zum Teil weit von der Norm abweichenden Insulinkonzentrationsverläufe bestimmt.

Erhöhte Serumkonzentrationen an FFS und Ketonkörpern findet man auch beim Diabetes mellitus. Durch den Insulinmangel tritt eine gesteigerte Lipaseaktivität im Fettgewebe hervor. Die zur Reveresterung der FFS notwendigen Substanzen in den Zellen fehlen infolge der verminderten Glucoseaufnahme. Die Trägerkapazität der Lipoprotein - Apoproteine im ketoazidotischen Blut wird überschritten, sodaß eine milchige Trübung des Plasmas sichtbar wird. Exogene Insulinzufuhr bewirkt eine sofortige Senkung der FFS-Konzentration. Weniger schnell reagiert der erhöhte Blutzuckerspiegel auf die Hormonsubstitution (19, 32, 162, 187).

Dieses bei der Zuckerkrankheit bekannte Stoffwechselverhalten lassen auch die Tiere mit gastrojejunalem Bypass erkennen. Der FFS-Spiegel sinkt sofort signifikant nach dem Beginn der noch möglichen Insulinausschüttung. An der Blutglucosekurve kann jedoch keine unmittelbare Insulinwirkung abgelesen werden.
Diese Störung der Glucosetoleranz beeinträchtigt mit Sicherheit den Organismus der Tiere mit gastrojejunalem Bypass erheblich. Längerfristig gesehen kann die jetzt bei Provokation erkannte Hyperglykämie zu einer progredienten Insuffizienz der B-Zellen des Pankreas führen und somit einen Insulinmangeldiabetes eindeutig manifest werden lassen.
Auch in der Tiergruppe mit Gastroplastik zeigen sich Veränderungen im KH-Stoffwechsel. Die als Zeichen der Glucosetoleranzstörung zum Ende des Provokationstests entstehende Hyperglykämie erscheint zwar nicht so ausgeprägt wie bei den GB-Tieren, ein gehäuftes Auftreten dürfte aber auf Dauer den gesamten Organismus der Gpl-Tiere in Mitleidenschaft ziehen. Bei Vermeidung solch starker KH-Belastungen wie in diesem Versuch muß es jedoch möglich sein, die Stoffwechselparameter im Normbereich zu halten. Dabei muß auf die Einhaltung einer unter Kontrolle der postprandialen Blutzuckerspiegel festgelegten Frequenz, Zusammensetzung und Menge der Nahrungszufuhr nach der Operation geachtet werden.
Im Unterschied dazu schafft ja die Methode des gastrojejunalen Bypass an sich schon die Voraussetzungen für eine postprandiale Hyperglykämie (schnelle Magenpassage und beschleunigte Resorption im Jejunum). Es kann schwierig sein, sie durch rein diätetische Maßnahmen verhindern zu wollen. Bei genauer Beobachtung der Stoffwechselsituation muß deshalb an eine Unterstützung des Pankreas durch exogene Insulinzufuhr zur Verbesserung der Glucoseverwertung gedacht werden.

Im Glucosetoleranztest lassen sich also negative Auswirkungen auf den KH-Stoffwechsel sowohl beim gastrojejunalen Bypass als auch bei der Gastroplastik nachweisen. Der Vergleich der Analysenresultate zwischen den nach den verschiedenen Verfahren operierten Tiergruppen zeigt, daß die Glucosetoleranzstörung nach einem "Gastric bypass" (GB) gravierender ist und wohl weniger leicht therapeutisch angegangen werden kann. Aus diesem Grunde muß man den Einsatz der sich bei strenger Indikationsprüfung als Alternative stellenden Methode der Gastroplastik zur chirurgischen Therapie der extremen Fettsucht verstärkt in Erwägung ziehen.
Abschließend sei noch besonders darauf hingewiesen, daß die beschriebenen Stoffwechselveränderungen nach gewichtsreduzierenden Operationen am Magen hier im Tierversuch nachgewiesen wurden. Wie die Diskussion der Ergebnisse mit gastrojejunalem Bypass (vgl. S.87ff) zeigt, sollten diagnostische Kriterien der Humanmedizin nicht unkritisch auf das Tierexperiment übertragen werden. Umgekehrt wäre es auch nicht richtig, jetzt anzunehmen, bei zur Gewichtsreduktion operierten Patienten müßten genau dieselben Stoffwechselverhältnisse in gleicher Ausprägung wie bei den Göttinger Zwergschweinen zu erwarten sein. Sicher empfiehlt sich aber nun die genaue Stoffwechseluntersuchung an Personen, die nach solchen Operationen schon an Gewicht abgenommen haben, besonders im Hinblick auf die hier im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse über gewichtsreduzierende Operationen am Magen. Dabei könnte es für die Interpretation der Ergebnisse von Nutzen sein, zusätzlich zu den hier untersuchten Stoffwechselparamtern noch die Sekretion gastrointestinaler Hormone (v. a. des GIP) mit zu erfassen.

Bei Respektion aller positiven Auswirkungen gewichtsreduzierender Eingriffe am Gastrointestinaltrakt (vgl. S. 19) machen die in dieser Arbeit zitierten Untersuchungen und

die eigenen Ergebnisse deutlich, daß chirurgische Möglichkeiten der Adipositastherapie noch relativ jung und von Perfektion noch weit entfernt sind. In Übereinstimmung mit BUCHWALD und RUCKER (26) muß deshalb betont werden, daß es notwendig ist, der vorschnellen Befürwortung einer nur auf begrenzter postoperativer Erfahrung basierenden Operation entgegenzutreten. Adipositaschirurgie praktizierende Ärzte sollten unbedingt offen bleiben gegenüber neuen Erkenntnissen oder therapeutischen Alternativen.
Aus dem hier Beschriebenen sollte auch die Erkenntnis bestärkt werden, daß die Indikation zu gewichtsreduzierenden Operationen wirklich nur in zwingenden Fällen (vgl. S. 30) nach sorgfältigster Abwägung aller Vorteile und Risiken gestellt werden darf. Gleichzeitig muß man angesichts der immensen schädigenden Auswirkungen extremer Adipositas auf Kreislauf, Atmung, Stoffwechsel, Bewegungsapparat und Psyche (vgl. S. 7ff) dazu auffordern, weiter an einer Verbesserung beschriebener und an der Entwicklung neuer Operationsmethoden sowie an der kritischen Beurteilung derselben zu arbeiten.

5. Zusammenfassung

An neun jungen Göttinger Zwergschweinen wurden die Auswirkungen gewichtsreduzierender Operationen am Magen auf den KH-Stoffwechsel untersucht. Vier Tiere erhielten einen gastrojejunalen Bypass (GB) mit Roux-Y-Anastomose. Den anderen fünf Schweinen wurde eine Gastroplastik (Gpl) angelegt. Als Kontrollgruppe dienten fünf zunächst nicht operierte Tiere.

Folgende Parameter wurden bei einem oralen Glucosetoleranztest - entspr. 100g Glucose beim erw. Menschen - aus den über 180 Min. entnommenen Blutproben bestimmt: Blutzucker (enzymat.), Insulin (RIA), C-Peptid (RIA), FFS (kolorimetr.), freies Glycerin (enzymat.).

Kontrollgruppe: Von nüchtern 96 ± 22 mg/dl steigt der Blutzucker nach Zufuhr der Glucoselösung auf ein Maximum (219±91 mg/dl) nach 60 Min., dem ein nahezu linearer Konzentrationsabfall über die ganze Beobachtungszeit folgt. Den physiologischen Regulationsmechanismen entsprechend erkennt man ein Insulin (265±135 pmol/l)- und C-Peptid- (1308±406 pmol/l) Sekretionsmaximum 45 bzw. 60 Min. nach der Stimulation.

Gastrojejunaler Bypass: Bei den nach diesem Verfahren operierten Tieren nimmt die Blutzuckerkonzentration innerhalb 90 Min. auf max. 391 ± 88 mg/dl zu. Ein Insulinsekretionsgipfel (494±227 pmol/l) schon nach 30 Min. vermag diese signifikant über den Kontrollwerten liegenden Zuckerspiegel bis zum Ende des Versuchs nur auf 306 ± 37 mg/dl zu senken. Ohne besondere Sekretionscharakteristik bewegen sich die C-Peptidspiegel im Mittel zwischen 600 und 740 pmol/l. Sie unterscheiden sich damit z. T. signifikant von den etwa doppelt so noch liegenden Peptidspiegeln der Kontrollgruppe (1100 - 1300 pmol/l).

Gastroplastik: In dieser Versuchsgruppe kann ein fast linearer Blutzuckeranstieg von nüchtern 88 ± 20 mg/dl auf 253 ± 42 mg/dl nach 180 Min. registriert werden. Der Insulinspiegel bleibt die ganze Zeit fast konstant um 110 pmol/l, das C-Peptid um ca. 770 pmol/l. Beide Pegel liegen damit wesentlich unter den Kontrollwerten. Unterschiede in der Insulinkonzentration zwischen GB- und Gpl-Gruppe sind in den ersten 90 Min. signifikant.

Die ebenfalls mitanalysierten Fett-Stoffwechselparameter offenbaren physiologisches insulinabhängiges Konzentrationsverhalten. Dabei tritt in der Gpl-Versuchsgruppe in Ermangelung des Reveresterungsantriebs (konstant niedriges Insulin) eine deutliche Hyperlipazidämie auf (Konzentration der FFS 1,03± 0,39 mmol/l nach 180 Min.).

In einer späteren zweiten OP-Serie wurden drei der Kontrolltiere noch nach dem GB-, zwei nach dem Gpl-Verfahren operiert. Die Anwendung des gleichen Provokationstests erbrachte bei den GB-Tieren Anzeichen von Adipositas und Diabetes mellitus. Die beiden Gpl-Tiere wiesen normale Glucosetoleranz auf.

Nach gastrojejunalem Bypass kommt es also bei Glucoseapplikation zu einer Hyperglykämie, die durch die Insulinsekretion der B-Zellen des Pankreas nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann. Es bietet sich deshalb das Bild einer diabetischen Stoffwechsellage.
Die langsam eintretende Hyperglykämie mit Hyperlipazidämie nach Gastroplastik bei ausbleibender Insulinreaktion weist auf eine Störung der Glucosesensibilität und/oder Insulinsekretion nach diesem OP-Verfahren hin.
Beide zur Therapie der extremen Fettsucht angewandten Operationsverfahren sind demnach mit erheblichen negativen Auswirkungen auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel behaftet.

Literaturverzeichnis

1 Abraham, S., Johnson, C.L.

Prevalence of severe obesity in adults in the United States
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 364-369

2 Abramovici, H., Brandes, J,M., Schramek, A.

Small for gestational age infants in pregnancies following jejunoileal bypass
Internat. Surgery 65; 2 (1980), 135-137

3 Aktuell/-bs

Insulinresistenz bei Adipositas als Rezeptordefekt
Diagnostik 14; 7 (1981), VI-VII

4 Alden, J.F.

Gastric and jejunoileal bypass
A comparison in the treatment of morbid obesity
Arch. Surg. 112 (1977), 799-806

5 Alder, R.L., Terry, B.E.

Measurement and standardization of the gastric pouch in gastric bypass
Surg. Gynec. Obstet. 144 (1977), 763-764

6 Andersen, T., Juhl, E., Quaade, F.

Jejunoileal bypass for obesity - what can we learn from a literature study?
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 440-445

7 Arnold, R., Creutzfeldt, W., Ebert, R., Becker, H.D., Börger, H.W., Schafmayer, A.

Serum gastric inhibitory polypeptide (GIP) in duodenal ulcer disease: relationship to glucose tolerance, insulin, and gastrin release
Scand. J. Gastroent. 13 (1978), 41-47

8 Bajaj, J.S., Bansal, D.D.

Insulin degradation
In: Bajaj, J.S.: Insulin and metabolism
Biomedical Press, Elsevier/North-Holland, 1977

9 Becker, H.D.

Dumpingsyndrom
Med. Klin. 72 (1977), 281-285

10 Becker, H.D.

Hormonal changes after gastric surgery
In: Clinics of Gastroenterology 9 (1980)
Saunders Company, London-Philadelphia-Toronto

11 Becker, H.D., Caspary W.F.

Dumping
In: Becker, H.D., Caspary, W.F. (Hrsg.)
Postgastrectomy and postvagotomy syndromes
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1980

12 Becker, H.D., Caspary, W.F.

Postgastrectomy malabsorption
In: Becker, H.D., Caspary, W.F. (Hrsg.)
Postgastrectomy and postvagotomy syndromes
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1980

13 Binswanger, R.O., Aeberhard, P., Walther, M., Vock, P.

Effect of pyloroplasty on gastric emptying: long term results as obtained with a labelled test meal 14-43 months after operation
Brit. J. Surg. 65 (1978), 27-29

14 Björntorp, P.

Results of conservative therapy of obesity: correlation with adipose tissue morphology
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 370-375

15 Björntorp, P., Hood, B.

Studies on adipose tissue from obese patients with or without diabetes mellitus
Acta med. scand. 179 (1966), 221-226

16 Blix, P.M., Boddie-Willis, C., Landau, R.L., Rochman, H., Rubenstein, A.H.

Urinary c-peptide: an indicator of B-cell secretion under different metabolic conditions
J. clin. Endocrin. Metab. 54 (1982), 574-580

17 Boehringer Mannheim

DEXTRO^{R} O.G.-T., Testanweisung
Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31

18 Boehringer Mannheim

Test - Combination: Non-esterified fatty acids
Boehringer Mannheim GmbH, Diagnostica, Cat. No.126055

19 Bondy, P.K., Rosenberg, L.E.

Metabolic control and disease, 8.Aufl. 1980
Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto

20 Bray, G.A., Dahms, W.T., Atkinson, R.L., Mena, J., Schwartz, A.

Factors controlling food intake: a comparison of dieting and intestinal bypass
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 376-382

21 Brooke-Cowden, G.L., Braasch, J.W., Gibb, S.P., Hagitt, R.C., McDermott, W.V.

Postgastrectomy syndromes
Amer. J. Surg. 131 (1976), 464-470

22 Brown, J.C., Otte D.Sc. and Sue

Clinical studies with gastric inhibitory polypeptide
World J. Surg. 3 (1979), 553-558

23 Brown, J.C., Pederson, R.A.

The physiology of gastric inhibitory polypeptide
In: Bajaj, J.S. (Hrsg.): Diabetes
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977, 56-62

24 Buchwald, H.

Jejunoileal bypass for the treatment of morbid obesity
Internat. Surgery 65; 2 (1980), 103-105

25 Buchwald, H.

True informed consent in surgical treatment of morbid obesity: The current case for both jejuno-ileal and gastric bypass
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 482-494

26 Buchwald, H., Rucker, R.D.

The history of metabolic surgery for morbid obesity and a commentary
World J. Surg. 5 (1981), 781-787

27 Buckwalter, J.A.

Morbid obesity: good and poor results of jejuno-ileal and gastric bypass
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 476-480

28 Buckwalter, J.A., Herbst, C.A.

Complications of gastric bypass for morbid obesity
Amer. J. Surg. 139 (1980), 55-60

29 Burhol, P.G., Waldum, H.L., Jorde, R., Lygren, I.

The effect of a test meal on plamsa vasoactive intestinal polypeptide (VIP), gastric inhibitory polypeptide (GIP) and secretin in man
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 939-943

30 Byk-Mallinckrodt

RIA-mat^{R} C-Peptid
Testbesteck zur radioimmunologischen Bestimmung von C-Peptid (connecting peptide) im menschlichen Serum
Byk-Mallinckrodt, Radiopharmazeutika - Diagnostika
6057 Dietzenbach 2

31 Carey, L.C., Martin, E.W.

Treatment of morbid obesity by gastric partitioning
World J. Surg. 5 (1981), 829-831

32 Carlsten, A., Hallgren, B., Jagenburg, R., Svanberg, A. Werkö, L.

Amino acids and free fatty acids in plasma in diabetics; I. The effect of insulin on the arterial levels
Acta med. scand. 179 (1966), 361-369

33 Cataland, S., Crockett, S.E., Brown, J.C., Mazzaferri, E.L.

Gastric inhibitory polypeptide stimulation by oral glucose in man
J. clin. Endocrinol. Metab. 39 (1974), 223-228

34 Cegielski, M.

Our experience with the jejunoileal bypass
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 496-498

35 Cerasi, E., Luft, R.

Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion
Acta endocr. 55 (1967), 305-329

36 Cerasi, E., Luft, R.

The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus
Acta endocr. 55 (1967), 278-302

37 Chisholm, D.J., Young, J.D., Lazarus, L.

The gastrointestinal stimulus to insulin release I. Secretin
J. clin. Invest. 48 (1969), 1453-1460

38 Christiansen, I., Bech, A., Fahrenkrug, I., Holst, I.J. Lauritsen, K., Moody, A.I., Schaffalitzky de Muckadell, O.

Fat-induced jejunal inhibition of gastric acid secretion and release of pancreatic glucagon, enteroglucagon, gastric inhibitory polypeptide, and vasoactive intestinal polypeptide in man
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 161-166

39 Christoffersson, E.

Studies on intestinal and circulatory reactions in provoked dumping attack
Acta chir. scand. Suppl. 349, Stockholm 1965

40 Cohen, W.N., Mason, E.E., Blommers, T.J.

Gastric bypass for morbid obesity
Radiology 122 (1977), 609-612

41 Conway, M.J., Goodner, C.J., Werrbach, J.H., Cale, C.C.

Studies on substrate regulation in fasting II. Effect of infusion of glucose into the carotid artery upon fasting lipolysis in the baboon
J. clin. Invest. 48 (1969), 1349-1362

42 Corning

Insulin ^{125}J
Radioimmunoassay Test System
Corning Medical, Medfield, Massachusetts 02052, USA

43 Crespin, S.R., Greenough, W.B.III., Steinberg, D.

Stimulation of insulin secretion by infusion of free fatty acids
J. clin. Invest. 48 (1969), 1934-1943

44 Creutzfeldt, W., Ebert, R.

Release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) to a test meal under normal and pathological conditions in man in: Bajaj, J.S. (Hrsg.): Diabetes
Exc. Medica, Amsterdam-Oxford, 1977, 63-75

45 Dano, P., Nielsen, O.V., Storgaard, L.

Partial reconstruction of intestinal continuity in the treatment of severe side effects following intestinal shunt operation for obesity
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 167-172

46 Danowski, T.S., Khurana, R.C., Nolan, S., Stephan, L., Gegick, C.G., Chae, S., Vidalon, C.

Insulin patterns in equivocal tolerance tests
Diabetes 22 (1973), 808-812

47 Das, S.B., Dick, J.A.L.

Oxalatnephrose nach jejunoilealem Bypass
Med. Welt 32; 19 (1981), 8

48 Demling, L. (Hrsg.)

Klinische Gastroenterologie, Band I
Thieme, Stuttgart 1973

49 Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.

Ernährungsbericht 1976
Dtsch. Gesellsch. f. Ernährung e.V., Frankfurt/M.

50 Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.

Ernährungsbericht 1980
Dtsch. Gesellsch. f. Ernährung e.V., Frankfurt/M.

51 Diaconescu, C., Thamm, P., Saunders, D.J., Brandenburg D.
Permanent activation of lipogenesis by insulin covalently bound to adipocyte receptors
In: Insulin; Chemistry, structure and function of insulin and related hormons
W. de Gruyter & Co., Berlin-New York, 1980

52 Diaz, G., Fernandez, G.

Medical and surgical indications for treatment of morbid obesity
World J. Surg. 5 (1981), 795-799

53 Ditschuneit, H.

Definition und Ursachen der Adipositas
In: Ditschuneit, H., Wechsler, J.G. (Hrsg.)
Möglichkeiten und Grenzen der Adipositastherapie
Verl. Witzstrock, Baden-Baden-Köln-New York, 1980

54 Doldi, S.B.

Tuberculosis after intestinal bypass for morbid obesity
Internat. Surgery 65; 2 (1980), 131-133

55 Drenick, E.J., Wollmann, J.S.

Treatment of proctitis after jejunoileal bypass operations
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 452-456

56 Dupré, J., Ross, S.A., Watson, D., Brown, J.C.

Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man
J. clin. Endocrinol. Metab. 37 (1973), 826

57 Ebert, R., Creutzfeldt, W.

Gastric inhibitory polypeptide
In: Clinics of Gastroenterology 9 (1980)
Saunders Company, London-Philadelphia-Toronto

58 Eldh, I., Kewenter, J., Kock, N.G., Olson, P.

Long term results of surgical treatment for dumping after partial gastrectomy
Brit. J. Surg. 61 (1974), 90-93

59 Elliott, J.

More help for the morbidly obese: gastric stapling
J.Amer. med. Ass. 240 (1978), 1941

60 Faloon W.W., Flood, M.S., Aroesty, S., Sherman, C.D.

Assessment of jejunoileostomy for obesity - some observations since 1976
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 431-439

61 Faxen, A., Kewenter, J., Stockbrügger, R.

Clinical results of parietal cell vagotomy and selective vagotomy with pyloroplasty in treatment of duodenal ulcer. Two-year follow-up of a prospective randomized study
Scand. J. Gastroent. 13 (1978), 741-745

62 Felber, J.P.

Clinical use of radioimmunological plasma insulin assessment
Klin. Wschr. 51 (1973), 63-67

63 Fielding, J.W.L., Baddeley, R.M.

The effect of small bowel bypass on diabetes mell.
Brit. J. Surg. 65 (1978), 30-32

64 Fink, W.J., Hucke, S.T., Gray, T.W., Thompson, B.W., Read, R.C.

Treatment of postoperative reactive hypoglycemia by a reversed intestinal segment
Amer. J. Surg. 131 (1976), 19-22

65 Fischbach, E.

Störungen des Kohlenhydrat - Stoffwechsels
Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1977

66 Forestieri, P., De Luca, L., Mosella, G., Mozzillo,N., Mazzeo, F.

An antireflux system in end-to-side jejunoileal bypass for high degree obesity
Internat. Surgery 65; 2 (1980),119-121

67 Freeman, J.B., Burchett, H.J.

A comparison of gastric bypass and gastroplasty for morbid obesity
Surgery 88 (1980), 433-444

68 Freychet, P.

Cell membrane receptors and insulin action
In: Bajaj, J.S. (Hrsg.): Diabetes
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977, 180-187

69 Fußgänger, R.D.

Biochemie und Pathophysiologie des Fettgewebes
In: Ditschuneit, H., Wechsler, J.G. (Hrsg.)
Möglichkeiten und Grenzen der Adipositastherapie
Verlag Witzstrock, Baden-Baden-Köln-New York 1980

70 Garrow, J.S.

Combined medical-surgical approaches to treatment of obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 425-430

71 Genuth, S., Frohman, L.A. Lebovitz, H.E.

A radioimmunological assay method for insulin using insulin-125 J and gel filtration
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1043-1049

72 Giddings, A.E.B.

The control of plasma glucose in the surgical patient
Brit. J. Surg. 61 (1974), 787-792

73 Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman A. (Hrsg.)

The pharmacological basis of therapeutics, 6th ed. Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1980

74 Gomez, C.A.

Gastroplasty in the surgical treatment of morbid obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 406-415

75 Gomez, C.A.

Gastroplasty in morbid obesity: a progress report
World J. Surg. 5 (1981), 823-828

76 Green, R., Spencer, A., Kennedy, T.

Closure of gastrojejunostomy for the relief of post-vagotomy symptoms
Brit. J. Surg. 65 (1978), 161-163

77 Greten, H., Sanwald, E., Schettler, G., Schlierf, G. Seidel, D. Wahl, P.

Stoffwechselerkrankungen
In: Schettler, G. (Hrsg.): Innere Medizin, 5.Aufl. Thieme, Stuttgart 1980, 412-434

78 Grevsten, S., Ludvigsen, P., Simonsson, N.

Intussusception into the enteroanastomosis of Billroth-II gastric resection
Acta chir. scand. 145 (1979), 199-201

79 Gries, F.A., Berger, M., Berchtold, P.

Adipositas als Risikofaktor
In: Ditschuneit, H., Wechsler, J.G. (Hrsg.)
Möglichkeiten und Grenzen der Adipositastherapie
Verl. Witzstrock, Baden-Baden-Köln- New York 1980

80 Griffen, W.O.Jr., Bivins, B.A., Bell, R.M., Jackson, K.A.

Gastric bypass for morbid obesity
World J. Surg. 5 (1981), 817-822

81 Griffen, W.O., Young, V.L., Stevenson, C.C.

A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity
Ann. Surg. 186 (1977), 500-509

82 Grodsky, G.M., Forsham, P.H.

An immunochemical assay of total extractable insulin in man
J. clin. Invest. 39 (1960), 1070-1079

83 Grodsky, G.M., O'Connor, M.D.L., Landahl, H.D.

Some characteristics of both storage- and signal-limited models of multiphasic insulin release
In: Bajaj, J.S. (Hrsg.): Diabetes
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977,84-94

84 Gunnarson, R., Arner, P., Groth, C.G., Heding, L.G. Lundgren, G., Östman, J.

Plasma C-peptide as an indicator of human pancreatic graft function
Acta med. scand. Suppl. 639 (1980), 55-56

85 Gunnlaugsson, G.H.

A new operation for the dumping syndrome associated with a small gastric pouch
Acta chir. scand. 143 (1977), 379-383

86 Häring, H., Brocks, D.G., Siess, E.A., Kemmler, W.

Early events in insulin binding and insulin action in fat cells and hepatocytes
In: Insulin; Chemistry, structure and function of insulin and related hormones
de Gruyter & Co., Berlin-New York 1980

87 Hall, R., Anderson, J., Smart, G.A., Besser, M.

Klinische Endokrinologie
Hippokrates Verlag, Stuttgart 1978

88 Hallberg, D.

A survey of surgical techniques for treatment of obesity and a remark on the bilio - intestinal bypass method
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 499-501

89 Halmi, K.A., Stunkard, A.J., Mason, E.E.

Emotional responses to weight reduction by three methods: gastric bypass, jejunoileal bypass, diet
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 446-451

90 Halverson, J.D., Scheff, R.J., Gentry, K., Alpers, D.H.

Long-term follow-up of jejunoileal bypass patients
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 472-475

91 Heding, L.G.

Radioimmunoassays for C-peptide and proinsulin
In: Bajaj, J.S. (Hrsg.): Diabetes
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977

92 Heding, L.G.

Radioimmunological determination of human C-peptide in serum
Diabetologia 11 (1975), 541-548

93 Heding, L.G., Kasperska-Czyzykowa, T.

C-peptide and proinsulin after oral glucose
Acta med. scand. Suppl. 639 (19807, 33-36

94 Hepp, O.

Insulinwirkung: Rezeptorbindung und Signalübertragung
Med. Klin. 75 (1980), 276-287

95 Herbert, V., Lau, K.-S., Gottlieb, C.W., Bleicher,S.J.

Coated charcoal immunoassay of insulin
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1375-1384

96 Hermreck, A.S., Jewell, W.R., Hardin, C.A.

Gastric bypass for morbid obesity:
Results and complications
Surgery 80 (1976), 498-505

97 Hinghofer-Szalkay, H.

Übergewicht - ein Gesundheitsrisiko
Der inform. Arzt 9; 8 (1981), 4-14

98 Hörr, H.-P.

Das Schwein als Versuchstier für die Humanmedizin
Vet. med. Diss. Hannover 1973

99 Holst, J.J., Sorensen T.I.A., Andersen, A.N., Stadil,F. Andersen, B., Lauritsen, K.B., Klein, H.C.

Plasma enteroglucagon after jejunoileal bypass with 3:1 or 1:3 jejunoileal ratio
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 205-207

100 Holtmeier, H.J.

Morbidität im Spiegel der Ernährung
In: Parade, G.W.(Hrsg.): Stoffwechselstörungen, Magen- u. Darmkrankheiten, Werk - Verlag Banaschewski, Gräfelfing 1973

101 Hornberger, H.R.

Gastric bypass
Amer. J. Surg. 131 (1976), 415-418

102 Horwitz, D.L., Starr, J.I., Mako, M.E., Blackard, W.G. Rubenstein, A.H.

Proinsulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood
J. clin. Invest. 55 (1975), 1278-1283

103 Howard, L.J., Mendeloff, A.I. (Moderators)

Workshop I - For whom is surgical treatment desirable and undesirable?
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 523-524

104 Hulme Moir, I.

The role of altered gastric emptying in the initiation of clinical dumping
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 463-467

105 Husemann, B.

Die chirurgische Therapie der Fettsucht
In: Allgöwer et al. (Hrsg.): Chirurgische Gastroenterologie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980

106 Husemann, B.

Die chirurgische Therapie der extremen Fettsucht
Med. Welt 31 (1980), 434-437

107 Husemann, B.

Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung extrem übergewichtiger Patienten
In: Ditschuneit, H., Wechsler, J.G. (Hrsg.): Möglichkeiten und Grenzen der Adipositastherapie
Verl. Witzstrock, Baden-Baden-Köln-New York 1980

108 Husemann, B.

The gastric bypass procedure in the treatment of morbid obesity
Internat. Surgery 65; 2 (1980), 107-115

109 Huth, K.

Ernährung und Diätetik
Quelle & Meyer, Heidelberg 1979

110 Ikeda, Y., Tajima, N., Minami, N., Tanese, T., Abe, M.

Pancreatic B-cell function in young diabetics assessed by C-peptide immunoreactivity
In: Proinsulin, insulin, C-peptide
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979

111 Itallie, T.B.van

"Morbid" obesity: a hazardous disorder that resists conservative treatment
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 358-363

112 Itallie, T.B.van, Burton, B.T.

General summary
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 528-530

113 Isotopen Dienst West

Radioimmunologische Bestimmung von Insulin
Arbeitsanleitung für den CIS - Reagenziensatz
Isotopen Dienst West 0577/1 (1977)

114 Jewell, W.R., McLean, J.L. (Moderators)

Workshop II - Comparative assessment of jejuno-ileal and gastric bypass
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 525

115 Kajinuma, H., Tanabashi, S., Ishiwata, K., Kuzuya, N.

Urinary excretion of C-peptide in relation to renal function
In: Proinsulin, insulin, C-peptide
Excerpta Medica, Amsterdam 1979, S.183-189

116 Kalbasi, H., Hudson, F.R., Herring, A., Moss, S., Glass, H.J., Spencer, J.

Gastric emptying following vagotomy and antrectomy and proximal gastric vagotomy
Gut 16 (1975), 509-513

117 Kaneko, T.

Clinical and experimental studies on C-peptide
In: Bajaj, J.S. (Hrsg.):Diabètes
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977

118 Kark, A.E.

Jaw wiring
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 420-424

119 Kark, A.E., Burke, M.

Gastric reduction for morbid obesity: technique and indications
Brit. J. Surg. 66 (1979), 757-761

120 Kasper, H.

Ernährungsmedizin und Diätetik
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
3. Aufl. 1980

121 Katz, A.J., Rubenstein, A.H.

Metabolism of proinsulin, insulin and C-peptide in the rat
J. clin. Invest. 52 (1973), 1113-1121

122 Kieninger, G., Müller, G., Breucha, G., Hoffmann, R.

Hat der jejunoileale Bypass noch eine Daseinsberechtigung
Langenbecks Arch. Chir. 350 (1979), 139-144

123 King, C.E., Toskes, P.P.

Malabsorption following gastric resection
In: Bushkin, F.L., Woodward, E.R.: Postgastrectomy Syndromes, Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1976

124 Kosaka, K., Akanuma, Y., Hagura, R., Kuzuya, T.

Plasma insulin response during the 100g glucose tolerance test in diabetic patients
In: Proinsulin, insulin, C-peptide Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979, S.283-293

125 Koslowski, L., Irmer, W., Bushe, K.-A.(Hrsg.)

Lehrbuch der Chirurgie, 1.Aufl.
Schattauer, Stuttgart-New York 1978

126 Kral, J.G.

Effects of truncal vagotomy on body weight and hyperinsulinemia in morbid obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 416-419

127 Kuldau, J.M., Rand, C.S.W.

Negative psychiatric sequelae to jejunoileal bypass are often not correlated with oper. results
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 502-503

128 Kuzuya, H., Tsuda, K., Sakurai, H., Nakane, K., Ikeda, M., Imura, H.

Dissociation of peripheral insulin on C-peptide responses in diabetes mellitus
In: Proinsulin, insulin, C-peptide, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979, S.217-222

129 Kuzuya, N.

Insulin responses in people with mild glucose intolerance - a Japanese view
In: Proinsulin, insulin, C-peptide, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979, S.3-8

130 Kuzuya, T., Matsuda, A.

Disappearance rate of endogenous human C-peptide from blood
Diabetologia 12 (1976), 519-521

131 Kuzuya, T., Matsuda, A., Sakamoto, Y.

Further studies on urine C-peptide immunoreactivity in diabetic patients
In: Proinsulin, insulin, C-peptide, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1979, S.174-182

132 Labhart, A.

Klinik der inneren Sekretion, 3.Aufl.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978

133 Langhans, P., Heger, R.A., Hohenstein, J.

Das Krebsrisiko des operierten Magens
Z. Allg.med. 56 (1980), 1360-1366

134 Laweon-Smith, C., Hobsley, M., LeQuesne, L.P.

Changes in plasma after oral hypertonic glucose in patients with the dumping suyndrome
Abstract in Br. J. Surg. 61 (1974), 913-914

135 Lehninger, A.L.

Biochemie, 2.Aufl.
Verlag Chemie, Weinheim-New York 1977

136 Linner, J.H.

A summary of 24 years' experience with surgery for morbid obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 504-505

137 Lockwood, D.H.

Insulinresistenz bei Fettsucht
Tempo Medical Bd.6, Nr. 7 (1980), 12-16

138 Luehrs, R.

Federal employee programm benefits for surgical treatment of morbid obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 481

139 Luft, D.

Medizinische Klinik II, Vorlesungen April 1982
Med. Universitätsklinik Tübingen
- private Vorlesungsmitschrift

140 Lundh, G.

Intestinal digestion and absorption after gastrectomy
Acta chir. scand. Suppl.231, Stockholm 1958, 3-83

141 Mac Arthur, R.J., Smith, D.E., Hermreck, A.S., Jewell, W.R., Hardin, C.A.

Revision of gastric bypass
Amer. J. Surg. 140 (1980), 751-754

142 Mac Lean, L.D., Perry, J.F., Kelly, W.D., Mosser, D.G. Mannick, A., Wangensteen, O.H.

Nutrition following subtotsl gastrectomy of four types (Billroth I and II, segmental, and tubular resections)
Surgery 35 (1954), 705-718

143 Maini, B.S., Blackburn, G.L., McDermott, W.V.

Technical considerations in a gastric bypass operation for morbid obesity
Surg. Gynec. Obstet. 145 (1977), 907-908

144 Malaisse, W.J., Sener, A., Herchuelz, A., Hutton, J.C. Devis, G., Somers, G., Blondel, B., Malaisse-Lagai, F., Orci, L.
Sequential events in the process of glucose-induced insulin release
In: Bajaj, J.S.(Hrsg.): Diabetes, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977, S. 96-102

145 Mason, E.E.

Development of gastric bypass and gastroplasty for morbid obesity
Iowa City, Manuskript o.J.

146 Mason, E.E.

Perioperative complications of gastric bypass operations
Iowa City, Manuskript o.J.

147 Mason, E.E.

Persönl. Mitteilung an Prof. Kieninger
Iowa City, Aug. 1979

148 Mason, E.E.

Persönl. Mitteilung an Prof. Kieninger
Iowa City, Dez. 1979

149 Mason, E.E., Ito, C.

Gastric bypass in obesity
Surg. Clin. N. Amer. 47 (1967), 1345-1351

150 Mason, E.E., Ito, C.

Gastric bypass
Ann. Surg. 170 (1969), 329-339

151 Mason, E.E., Ito, C.

Graded gastric bypass
World J. Surg. 2 (1978), 341-349

152 Mason, E.E., Munns, J.R., Kealey, G.P., Wangler, R., Clarke, W.R., Cheng, H.F., Printen, K.J.

Effect of gastric bypass on gastric secretion
Amer. J. Surg. 131 (1976), 162-167

153 Mason, E.E., Printen, K.J.

Metabolic considerations in reconstitution of the small intestine after jejunoileal bypass
Surg. Gynec. Obstet. 142 (1976), 177-183

154 Mason, E.E., Printen, K.J., Barron, P., Lewis, J.W., Kealey, G.P., Blommers, T.J.

Risk reduction in gastric operations for obesity
Ann. Surg. 190 (1979), 158-165

155 Mason, E.E., Printen, K.J., Blommers, T.J., Lewis, J.W. Scott, D.H.

Gastric bypass in morbid obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 395-405

156 Mason, E.E., Printen, K.J., Blommers, T.J., Scott, D.H.

Gastric bypass for obesity after ten years of experience
Iowa City, Manuskript o.J.

157 Mason, E.E., Printen, K.J., Hartford, C.E., Boyd, W.C.

Optimizing results of gastric bypass
Ann. Surg. 182 (1975), 405-414

158 Mazzaferri, E.L.

Invited Commentary
World J. Surg. 3 (1979), 557

159 McIntyre, N., Holdsworth, C.D., Turner, D.S.
Intestinal factors in the control of insulin secr.
J. clin. Endocr. 25 (1965), 1317-1323

160 Med. Universitätsklinik Tübingen

Bestimmung des freien Glycerins
Manuskript, Dez. 1975

161 Med. Universitätsklinik Tübingen

Blutzuckerbestimmung: Gluc-DH-Methode
Manuskript, April 1978

162 Mehnert, H., Förster, H.

Stoffwechselkrankheiten
2.Aufl., Thieme, Stuttgart 1975

163 Meyer, W., Horst, W.v.d.

Gibt es eine chirurgische Behandlung der extremen Fettsucht?
Z. Allg.med. 56 (1980), 900-904

164 Moberg, S.

Gastric emptying and duodenal digestion before and after partial gastrectomy and selective proximal vagotomy
Scand. J. Gastroent. 9, Suppl. 24 (1974), 1-39

165 Montorsi, W.

Surgical treatment of morbid obesity: a continuing challenge
Internat. Surgery 65;2 (1980), 101

166 Montorsi, W., Doldi, S.B.

Surgical treatment of morbid obesity
Internat. Surgery 65;2 (1980), 111-117

167 Montorsi, W., Doldi, S.B.

Surgical treatment of massive obesity: our experience with jejunoileal bypass
World J. Surg. 5 (1981), 801-806

168 Moody, A.J.

Insulin releasing polypeptides of the gut
In: Bajaj, J.S. (Hrsg.): Diabetes, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977, S.76-82

169 Moore, E.E.

Failure of gastric partitioning for morbid obesity
Surg. Gynec. Obstet. 151 (1980), 86

170 Moore, E.E., Buerk, C., Moore, G.

Surgical pros and cons
"The gastric bypass operation"
Surg. Gynec. Obstet. 148 (1979), 764-766

171 Moskowitz, J., Fain, J.N.

Hormonal regulation of lipolysis and phosphorylase activity in human fat cells
J. clin. Invest. 48 (1969), 1802-1808

172 Müller, H.

Neue biochemische Aspekte des Diabetes: Rezeptorenprobleme und Insulinmutationen
Med. Klin. 75 (1980), 5

173 Müller, P.H.

Medizinische Klinik II
Antrittsvorlesung vom 10.Mai 1982
Medizinische Universitätsklinik Tübingen
- private Vorlesungsmitschrift

174 Murphy, K., McCracken, J.D., Ozment, K.L.

Gastric bypass for obesity
Results of a community hospital series
Amer. J. Surg. 140 (1980), 747-750

175 Niki, A., Niki, H.

Regulation of insulin biosynthesis and release
In: Bajaj, J.S.(Hrsg.): Diabetes, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1977, S.103-109

176 Niki, A., Niki, H., Takamura, H., Miwa, J., Okuda,J., Ozawa, T., Lin, B.J.

Glucose recognition of pancreatic B-cells for insulin release and biosynthesis
In: Proinsulin, insulin, C-peptide, Excerpta Medica, Amsterdam 1979, S.106-110

177 Nilsell, K.

Five to nine years of selective proximal vagotomy with and without pyloropl. for duod. ulcer
Acta chir. Scand. 145 (1979), 251-255

178 Oehler, G.

Oraler Glucosetoleranztest bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten
Diagnostik 14 (1981), 234-238

179 O'Leary, J.P.

Overview: jejunoileal bypass in the treatment of morbid obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 389-394

180 Pace, W.G., Martin, E.W., Tetirick, T., Fabri, P.J., Carey, L.C.

Gastric partitioning for morbid obesity
Ann. Surg. 190 (1979), 392-400

181 Passaro, E., Drenick, E., Wilson, S.E.

Bypass enteritis; a new complication of jejunoileal bypass for obesity
Amer. J. Surg. 131 (1976), 169-173

182 Payne, J.H., DeWind, L.T.

Surgical treatment of obesity
Amer. J. Surg. 118 (1969), 141-147

183 Payne, J.H., DeWind, L.T., Schwab, C.E., Kern, W.H.

Surgical treatment of morbid obesity; sixteen years of experience
Arch. Surg. 106 (1973), 432-437

184 Peltier, G., Hermreck, A.S., Moffat, R.E., Hardin, C.A. Jewell, W.R.

Complications following gastric bypass procedures for morbid obesity
Surgery 86 (1979), 648-654

185 Peter, G.

Klinische Chemie
Rathgeber Verlag, München 1977

186 Petzold, R.

Pathogenese und Therapie der Fettsucht
Med. Welt 31; 1 (1980), 899-904

187 Pfeiffer, E.F. (Hrsg.)

Handbuch des Diabetes mellitus
Lehmanns Verlag, München 1971

188 Porte, D., Pupo, A.A.

Insulin responses to glucose: evidence for a two pool system in man
J. clin. Invest. 48 (1969), 2309-2319

189 Pozefsky, T., Santis, M.R., Soeldner, J.S., Tancreddi, R.G.

Insulin sensitivity of forearm tissues in prediabetic man
J. clin. Invest. 52 (1973), 1608-1615

190 Printen, K.J., Mason, E.E.

Gastric surgery for relief of morbid obesity
Arch. Surg. 106 (1973), 428-431

191 Printen, K.J., Mason, E.E.

Gastric bypass for morbid obesity in patients more than fifty years of age
Surg. Gynecol. Obstet. 144 (1977), 192-194

192 Printen, K.J., Owensby, M.

Vagal innervation of the bypassed stomach following gastric bypass
Surgery 84 (1978), 455-456

193 Pryor, J.P., O'Shea, M.J., Brooks, P.L., Datar, G.K.

The long-term metabolic consequences of partial gastrectomy
Amer. J. Med. 51 (1971), 5-10

194 Pudel, V.

Psychologie der Adipositas
In: Ditschuneit, H., Wechsler, J.G. (Hrsg.)
Möglichkeiten und Grenzen der Adipositastherapie
Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York 1980

195 Ralphs, D.N.L., Thompson, J.P.S., Haynes, S., Lawson-Smith, C., Hobsley, M., LeQuesne, L.P.

The relationship between the rate of gastric emptying and the dumping syndrome
Brit. J. Surg. 65 (1978), 637-641

196 Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholme, E.A.

The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus
Lancet 284; 1 (1963), 785-787

197 Rayford, P.L., Heitmancik, K., Thompson, J.C.

Radioimmunoassay of gastrointestinal hormones
World J. Surg. 3 (1979), 423-431

198 Robertson, R.P., Gavareski, D.J., Henderson, J.D., Porte, D., Bierman, E.L.

Accelerated triglyceride secretion; a metabolic consequence of obesity
J. clin. Invest. 52 (1973), 1620-1626

199 Rodin, J.

Changes in perceptual responsiveness following jejunoileaostomy: their potential role in reducing food intake
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 457-464

200 Rubenstein, A.H., Horwitz, D.L., Jaspan, J.B., Mako, M.E., Blix, P.M., Kuzuya, H.

Circulating proinsulin and C-peptide
In: Bajaj, J.S.(Hrsg.): Diabetes, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977

201 Ruiz, M., Puchulu, F.E., Lamas, A., Mainetti, B.H., Basabe, B.J.C., Chieri, R., Alfici, C.L.

Diagnosis methods in early diabetes
In: Bajaj, J.S.(Hrsg.): Diabetes, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977, S.330-339

202 Scheld, H., Filler, D.

Die Y - Anastomose nach C.Roux
Med. Welt 32; 19 (1981), 717-720

203 Schlag, P., Böckler, R., Ulrich, U., Peter, M., Merkle, P., Herfarth, C.

Are nitrite and N-nitroso compounds in gastric juice risk factors for carcinoma in the operated stomach?

Lancet 318; 1 (1980), 727

204 Schmidt, R.F., Thews, G.

Physiologie des Menschen 1977
19.Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York

205 Schwartz, M.Z., Rucker, R.D., Schneider, P.D., Coyle, J.J., Guzman, I.J., Varco, R.L., Buchwald, H.

Management of morbid obesity by jejunoileal bypass
World J. Surg. 5 (1981), 807-816

206 Sclafani, A.

Animal models for the intestinal bypass approach to morbid obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 383-388

207 Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D., Bonalami, U., Bachi, V.

Bilio-pancreatic bypass for obesity: I. An experimental study in dogs
Brit. J. Surg. 66 (1979), 613-617

208 Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D., Bonalumi, U., Bachi, V.

Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man
Brit. J. Surg. 66 (1979), 618-620

209 Scopinaro, N., Gianetta, E., Civalleri, D., Bonalumi, U., Bachi, V.

Two years of clinical experience with bilio-pancreatic bypass for obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 506-514

210 Scuro, L.A., Bosello, O.

The problem of classifying obesity
World J. Surg. 5 (1981), 789-794

211 Sebrell, W.H.

Remarks: surgery and obesity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 495

212 Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron, A.L., Brennan, M.T.

Insulin secretion in response to glycemic stimulus
J. clin. Invest. 46 (1967), 323-335

213 Siegenthaler, W. (Hrsg.)

Klinische Pathophysiologie
4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1979

214 Sigstad, H.

A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome
Acta med scand. 188 (1970), 479-486

215 Solhaug, J.H., Bassöe, H.H.

Jejuno-ileal bypass operation for the treatment of morbid obesity. Short- and long-term consequences analysed in a follow-up study of 36 pat.
Scand. J. Gastroent. 14 (1979), 535-543

216 Solhaug, J.H., Grundt, I.

Metabolic changes after jejuno-ileal bypass for obesity
Scand. J. Gastroent. 13 (1978), 169-175

217 Sonne, O., Gliemann, J.

Insulin receptors, insulin degradation, and biological activity
In: Insulin; Chemistry, structure and function of insulin and related hormones, W.de Gruyter, Berlin - New York 1980, S.263-270

218 Soper, R.T., Mason, E.E., Printen, K.J., Zellweger, H.

Gastric bypass for morbid obesity in children and adolescents
J. pediat. Surg. 10 (1975), 51-57

219 Standl, E., Hepp, K.D., Janka, H.U., Mehnert, H.

Stoffwechsel
In: Vosschulte, K., Lasch, H.G., Heimich, F.(Hrsg) Innere Medizin und Chirurgie
Thieme, Stuttgart 1979, S.599-631

220 Starr, J.I., Rubenstein, A.H.

Metabolism of endogenous proinsulin and insulin in man
J. clin. Endocr. Met. 38 (1974), 305-308

221 Steiger, Z., Nickel, W.O., Shannon, G.J., Nedwicki, E.G., Higgins, R.F.

Pulmonary tuberculosis after gastric resection
Amer. J. Surg. 131 (1976), 667-671

222 Stellar, J.E., Rodin, J.(Moderators)

Workshop III - Research needs
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 526-527

223 Sussman, K.E., Leitner, J.W.

Dynamics of the insulin secretory process. Study of the cyclic AMP model
In: Bajaj, J.S. (Hrsg.): Insulin and metabolism, Biomedical Press, Elsevier/North-Holland 1977

224 Tapper, D., Hunt, T.K., Allen, R.C., Campbell, J.

Conversion of jejunoileal bypass to gastric bypass to maintain weight loss
Surg. Gynecol. Obstet. 147 (1978), 353-357

225 Tasaka, Y., Takei, M., Iwatani, M., Odagiri, R., Hirata, Y.
Content of C-peptide, insulin and proinsulin-like components in diabetic human pancreas and their relation to the stability of blood sugar levels
In: Proinsulin, insulin, C-peptide Excerpta Medica, Amsterdam 1979 S.239-245

226 The Danish Obesity Projekt

Randomized trial of jejunoileal bypass versus medical treatment in morbid obesity
Lancet 317; 2 (1979), 1255-1258

227 Track, N.S.

Insulin biosynthesis
In: Bajaj, J.S.(Hrsg.): Insulin and metabolism, Biomedical Press, Elsevier/North-Holland 1977

228 Tseuda, K., Debrand, M., Bivins, B.A., Wright, B.D., Griffen, W.O.

Pulmonary complications in the morbidly obese following jejunoileal bypass surgery under narcotic anesthesia
Internat. Surgery 65; 2 (1980), 123-129

229 Watts, J., O'Brien, P.

Bypassing obesity
Lancet 318; 1 (1980), 309

230 Wechsler, J.G., Neef, P.

Erfolge und Mißerfolge der Adipositastherapie
In: Ditschuneit, H., Wechsler, J.G.(Hrsg.) Möglichkeiten und Grenzen der Adipositastherapie Witzstrock, Baden-Baden - Köln - New York 1980

231 Wilkinson, L.H.

Reduction of gastric reservoir capacity
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 515-517

232 Woodward, E.R.

The early postprandial dumping syndrome: clinical manifestations and pathogenesis
In: Bushkin, F.L., Woodward, E.R.: Postgastrectomy syndromes, Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1976

233 Woodward, E.R., Bushkin, F.L.

The early postprandial dumping syndrome: prevention and treatment
In: Bushkin, F.L., Woodward, E.R.: Postgastrectomy syndromes, Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1976

234 Woodward, E.R., Neustein, C.L.

The late postprandial dumping syndrome
In: Bushkin, F.L., Woodward, E.R.: Postgastrectomy syndromes, Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto 1976

235 Wooley, S.C., Wooley, O.W., Dyrenforth, S.

The case against radical interventions
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 465-471

236 Wright, P.D., Henderson, K., Johnston, J.D.A.

Glkcose utilization and insulin secretion during surgery in man
Brit. J. Surg. 61 (1974), 5-8

237 Yalow, R.S., Berson, S.A.

Immunoassay of endogenous plama insulin in man
J. clin. Invest. 39 (1960), 1157-1175

238 Yanaihara, C., Ozaki, J., Nishida, N., Yanaihara, N.

Immunoreactive rat C-peptides I and II in glucose perfusate of isolated pancreas
In: Insulin; Chemistry, structure and function of insulin and related hormones, W.de Gruyter, Berlin - New York 1980

239 Yanaihara, N., Sakagami, M., Sakura, N., Jizuka, Y., Nishida, T., Hashimoto, T., Yanaihara, C.

Synthetic C-peptides and proinsulin synthetis
In: Bajaj, J.S.(Hrsg.): Diabetes, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977

240 Yates, B.T.

Survey comparison of success, morbidity, mortality, fees and psychological benefits and costs of 3146 patients receiving jejunoileal or gastric bypass
Amer. J. clin. Nutr. 33 (1980), 518-522

Für die Überlassung des Themas und für die jederzeit freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der Konzeption der Arbeit danke ich besonders Herrn Privatdozent Dr.med.G.E.Breucha.
Mein Dank gilt auch Herrn Privatdozent Dipl.Biochem.Dr.med. P.H.Müller für die Auskunft in biochemisch-physiologischen Fragen sowie Frau Metzinger für die Durchführung der laborchemischen Analysen.

L e b e n s l a u f

Am 4. Februar 1958 wurde ich, Martin Klek, als Sohn des Hauptlehrers Adolf Klek und seiner Ehefrau Else, geb. Schenk, in Ebingen/Württ. geboren.
Nach dem Besuch der Grundschule in Hossingen, Kreis Balingen, erhielt ich meine weitere schulische Ausbildung 1968 am Gymnasium Ebingen und nach Wohnsitzänderung der Familie ab 1969 am Gymnasium Balingen, wo ich am 25.07.1977 die Reifeprüfung ablegte.
Danach begann ich im Wintersemester 1977/78 mit dem Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum. Nach bestandener Ärztlicher Vorprüfung setzte ich mein Studium ab dem Wintersemester 1979/80 an der Universität Tübingen fort. Dort folgte 1980 der erste, 1983 der zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Ich beendete das Medizinstudium mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 11.04.1984.

Druck Köhler Tübingen